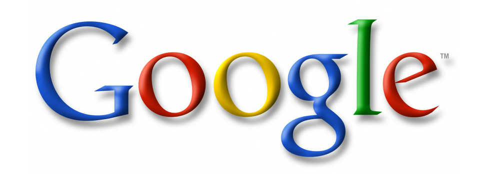
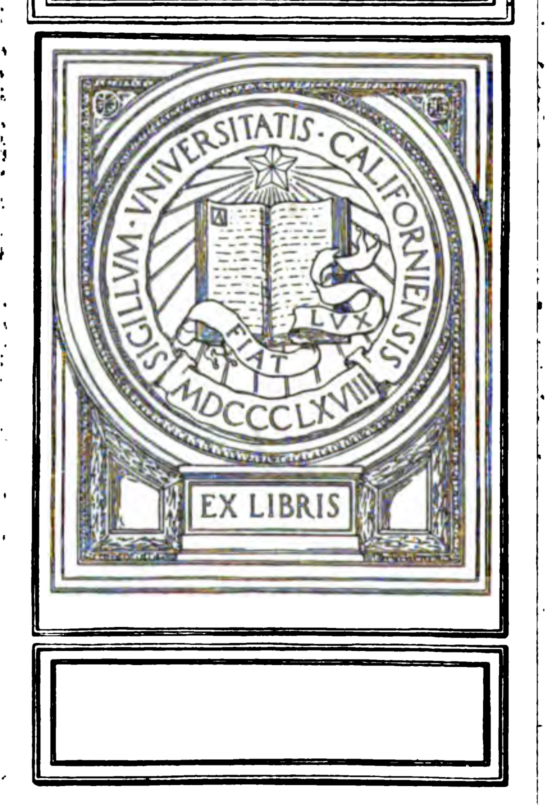



UC-NRLF
B 3 729 957

[redacted]




SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS

ARCHIVES

DE

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

ET

D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

PARIS

TYPOGRAPHIE CHAMEROT ET RENOUARD

19, RUE DES SAINTS-PÈRES, 19

ARCHIVES

DE

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

ET

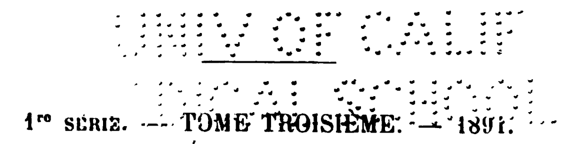
D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

PUBLIÉES

Sous la direction de M. CHARCOT

PAR MM.

GRANCHER, LÉPINE, STRAUS, JOFFROY



1re SÉRIE. — TOME TROISIÈME. — 1891.

Contenant 5 planches en noir et en couleur
et 52 figures dans le texte.

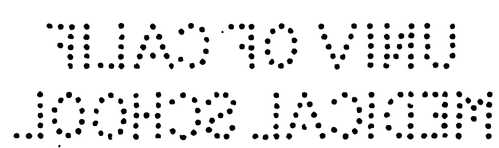
PARIS

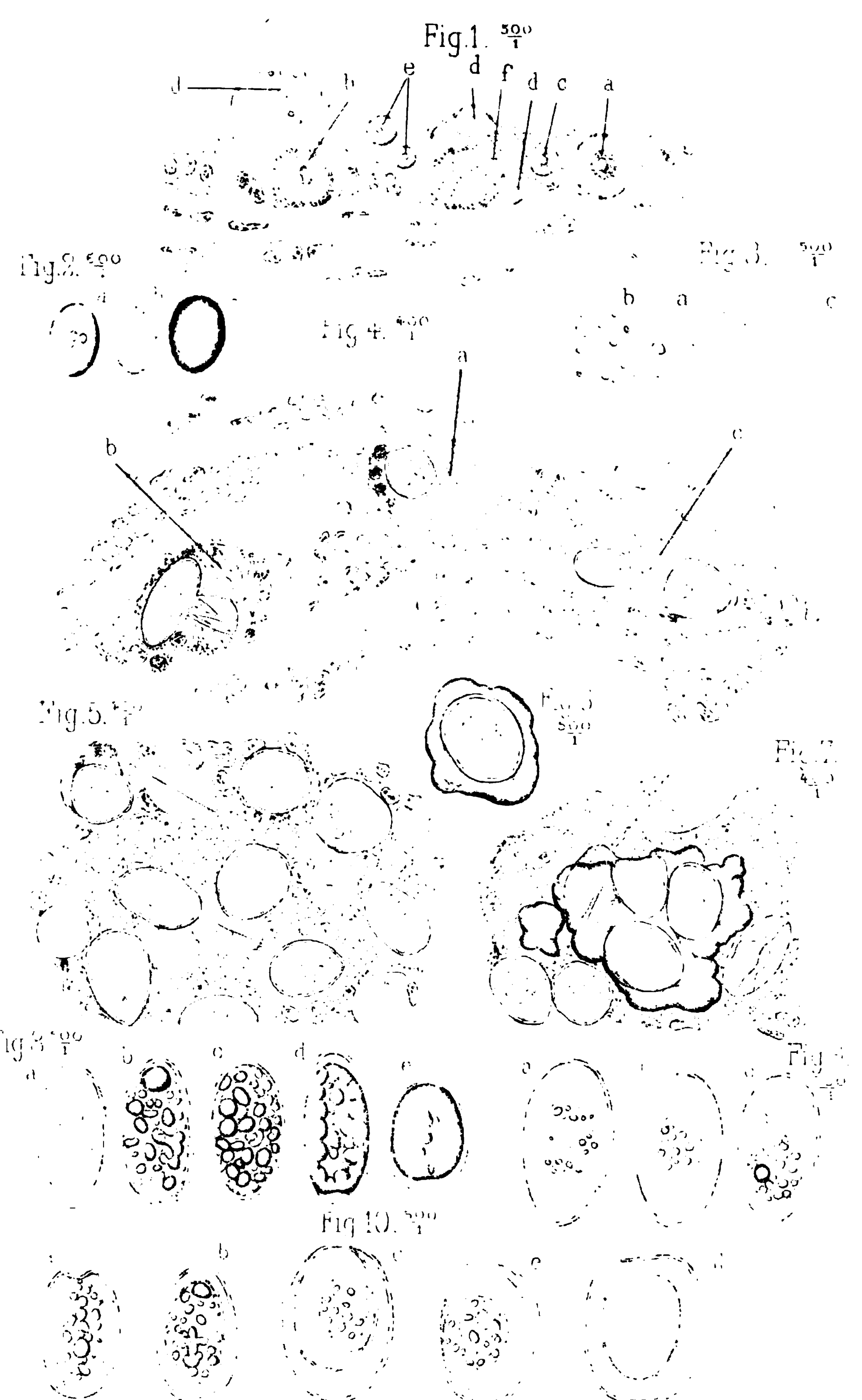
G. MASSON, ÉDITEUR

LIBRAIRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1891


UNIV OF CALIF
MEDICAL SCHOOL



Karmanski del. et lith.
Imp. Lemercier et Cie Paris.

ARCHIVES
DE
MÉDECINE EXPÉRIMENTALE
ET
D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

NOTES
SUR LA PSOROSPERMOSE DU FOIE
CHEZ LE LAPIN DOMESTIQUE

Par M. L. MALASSEZ

(TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HISTOLOGIE DU COLLÈGE DE FRANCE)

(PLANCHE I)

1° Proliférations épithéliales et conjonctives coïncidant avec la présence de coccidies dans la lumière des canalicules biliaires.
2° Envahissement de l'épithélium, végétation et dilatation des conduits.
3° Différentes formes de coccidies non enkystées; ressemblance de quelques-unes d'entre elles avec les éléments trouvés dans diverses productions pathologiques; leur multiplication.
4° Destruction de l'épithélium, enkystement des coccidies.
5° Coccidies enkystées dans des espaces conjonctifs, leur lutte avec les cellules géantes.
6° Différentes formes de coccidies enkystées, leur résistance à divers agents.

Lorsqu'il me fut venu à la pensée que certains éléments que je rencontrais dans diverses productions pathologiques,

dans les épithéliomes en particulier, pouvaient être des parasites (ils avaient passé inaperçus jusque-là ou bien avaient été considérés comme des éléments transformés, dégénérés), je me mis à rechercher quels pouvaient être les organismes capables de donner de tels aspects, et je fus ainsi conduit à étudier les coccidies de la psorospermose du foie du lapin.

Ces études commencées, il y a longtemps déjà, vers 1876, mais continuées à mes moments perdus au milieu d'autres, sont restées fort incomplètes. Elles m'ont cependant révélé un certain nombre de faits intéressants, touchant l'histoire naturelle de ces organismes et la pathogénie des lésions qu'elles déterminent; elles m'ont montré, entre autres, et c'est précisément ce que je cherchais, qu'il existe des formes de coccidies non encore décrites, ressemblant singulièrement à plusieurs des formes cellulaires qui m'intriguaient tant. Et c'est grâce à ces données que je me suis trouvé à même de reconnaître d'abord et de faire reconnaître ensuite aux personnes de mon entourage l'existence de coccidies, ou de parasites voisins, dans des affections où elles n'avaient pas été soupçonnées jusque-là. Je citerai, par exemple, un des épithéliomes du maxillaire rapportés par Albarran, cette forme particulière d'acné décrite par Darier sous le nom de psorospermose végétante folliculaire; et dans ce dernier cas, ce n'était pas seulement la nature parasitaire de ces corps qui paraissait évidente, c'était aussi leur rôle pathogénique. Dans beaucoup d'autres, il est vrai, il était impossible d'affirmer à coup sûr qu'on avait affaire à des parasites, coccidies ou autres, mais connaissant ces formes nouvelles il était également impossible de le nier, on restait au moins en possession de probabilités ou de simples possibilités.

Il m'a paru utile, à moi comme à M. Balbiani dont j'ai tenu à prendre l'avis, de publier ces recherches tout incomplètes qu'elles soient; d'autant que, depuis les communications que nous avons faites, Albarran, Darier et moi, il a été publié un certain nombre de travaux, les uns confirmant mais généralisant dès maintenant ce que nous avions dit et vu, les autres niant ou mettant en doute, sinon les faits, du moins les interprétations que nous en avions données.

La psorospermose du foie est très fréquente à Paris chez le lapin domestique, et comme on y consomme beaucoup de ces animaux, il est très facile de s'y procurer des pièces d'étude; il suffit de demander aux marchands des foies de lapin présentant des grains blanchâtres ou jaunâtres. La plupart de ceux qu'on obtiendra ainsi seront des foies psorospermiques; pas tous cependant. Je me suis procuré de cette façon une partie des foies que j'ai examinés; les autres provenaient d'animaux tués au laboratoire dans les expériences.

Les petites tumeurs psorospermiques étaient détachées avec une étendue plus ou moins grande de foie environnant, et examinées, soit après avoir été simplement dissociées, soit après avoir été fixées, durcies, coupées et colorées. Les enrobages à la paraffine, dont je me suis servi plus récemment, ont le grand avantage de donner des coupes très fines tout en permettant de conserver toutes les parties en place.

Commençons par l'examen des coupes; on se rend ainsi mieux compte du processus pathologique. Je laisserai de côté les lésions qui intéressent les lobules hépatiques et qui sont secondaires pour ne m'occuper que des lésions directes, de celles produites par les coccidies sur les canalicules biliaires et le tissu conjonctif environnant. Celles-ci sont assez différentes d'un foie à l'autre, d'une tumeur à l'autre, voire même dans une même tumeur. Je décrirai d'abord celles dans lesquelles les canalicules, tout en étant plus ou moins altérés sont encore parfaitement reconnaissables; on en voit même se continuant avec des canalicules sains. Ce ne sont pas les lésions que l'on rencontre le plus fréquemment, mais ce sont évidemment celles du début.

1° Les moins avancées que j'aie rencontrées se trouvaient dans des canalicules où les coccidies n'avaient pas encore envahi l'épithélium ; elle siégeaient uniquement dans la lumière de ces canaux et y étaient en nombre relativement peu considérable. Parfois il n'existe qu'une légère dilatation des canalicules, sans altération notable de leur structure: peut-être existe-t-il des canalicules qui ne sont même pas dilatés? Mais en général les lésions sont plus considérables et, outre la dilatation, on observe des altérations des parois.

Elles consistent, en certains points, en un épaississement irrégulier du revêtement épithélial; les cellules qui le composent sont plus allongées, plus étroites, comme pressées les uns contre les autres ; leur bord libre est arrondi ; leurs noyaux ne sont plus à la même hauteur, il semble qu'il y ait plusieurs couches superposées de cellules ; entre leurs pieds on remarque un plus ou moins grand nombre de petits éléments cellulaires : cellules épithéliales jeunes (?) globules blancs (?). Le tissu conjonctif sous-épithélial est infiltré de petites cellules : cellules conjonctives jeunes (?) globules blancs (?). Celles-ci sont peu nombreuses par places, mais en d'autres elles se trouvent en si grand nombre que le tissu prend l'aspect de celui des bourgeons charnus et forme des saillies qui soulèvent le revêtement épithélial déjà épaissi par lui-même. Il en résulte en ces points des sortes de petites végétations assez épaisses et sessiles. En somme, ce sont là des lésions analogues à celles des inflammations catarrhales et végétantes des muqueuses.

En d'autres points, voisins d'ailleurs des précédents, les lésions sont un peu différentes. Il existe bien encore des végétations ; mais elles sont en général plus allongées, pédiculées parfois. Le revêtement épithélial au lieu d'être épaissi est au contraire plutôt aplati, il est formé d'une couche unique de cellules cylindriques basses, il est peu ou pas infiltré d'éléments cellulaires. Au-dessous de ce revêtement, on trouve une couche amorphe homogène, généralement assez mince, souvent plissée et ressemblant à une membrane propre. Au dessous, encore, et formant l'axe de la végétation, on voit un tissu conjonctif lâche, quelque peu infiltré de cellules rondes, contenant des vaisseaux sanguins à parois bien formées et se continuant avec le tissu conjonctif péricanaliculaire. Ce sont évidemment là des lésions de même nature que les précédentes, seulement l'état catarrhal y est moins prononcé, la néoformation plus développée et plus parfaite ; il semble qu'en ces points l'inflammation ait été moins vive et de date plus ancienne.

Les coccidies que l'on rencontre dans les canalicules végétants se présentent sous deux formes différentes : les unes sont sphériques, granuleuses, sans enveloppe propre, comme celles que nous allons retrouver dans l'épaisseur du revêtement

épithélial ; les autres sont plus volumineuses, ellipsoïdes et munies d'une coque transparente ; elles sont enkystées, comme celles que nous allons retrouver dans des points où il n'existe plus d'épithélium. Outre ces parasites, on constate encore une certaine quantité de globules blancs et des granulations diverses dont je n'ai pas déterminé la nature. Dans les canalicules qui sont peu ou pas altérés, je n'ai observé que quelques coccidies enkystées.

D'où viennent ces parasites ? De l'intestin, ou des parties du foie déjà atteintes ? Les communications qui existent entre ces canalicules et ceux plus atteints d'une part, et ceux non atteints de l'autre, rendent ces deux explications possibles.

Quel rapport y a-t-il entre ces parasites et les lésions des canalicules ? Il y a tout lieu de croire que ces lésions ont été déterminées par les parasites, soit qu'elles résultent d'une inflammation venue des parties voisines plus complètement envahies, soit qu'elles résultent de l'irritation produite par leur seule présence. En tous cas, elles ont pour effet de rendre la surface épithéliale moins lisse, probablement moins résistante ; elles y produisent des anfractuosités profondes où peuvent se loger les parasites : toutes conditions qui doivent favoriser singulièrement l'infection du revêtement épithélial.

2° Passons maintenant aux lésions que l'on trouve dans les canalicules dont l'épithélium est envahi par les coccidies. Ces lésions, on le conçoit, sont beaucoup plus considérables ; elles consistent encore en végétations, mais celles-ci sont bien plus nombreuses, il n'existe pour ainsi dire plus de points de la surface intérieure des canalicules qui n'aient végété. Elles sont beaucoup plus développées, aussi remplissent-elles à peu près complètement la lumière des canalicules, très élargie cependant ; il n'existe plus entre elles que des fentes sinueuses, très irrégulières. Elles sont en général longues, étroites, ramifiées, leurs ramifications s'enchevêtrent les unes dans les autres, se terminent en massue et parfois semblent s'anastomoser. En tout cas, l'on voit des travées conjonctives revêtues d'épithélium allant d'une paroi à l'autre. Cependant cette disposition pourrait s'expliquer autrement ; elle pourrait être

due à la dilatation simultanée de deux canalicules voisins et à l'amincissement du tissu interposé entre eux.

Ces végétations ont une structure analogue à celle des végétations précédemment décrites ; on y voit un axe conjonctif généralement très grêle, peu infiltré de globules blancs et présentant souvent des vaisseaux sanguins ; sous le revêtement épithélial une couche homogène, réfringente, très mince, à peine visible par places, plus épaisse à d'autres ; enfin un revêtement épithélial d'aspect variable. Dans les quelques points où il n'est pas infiltré de coccidies, il est très aplati, comme s'il avait été comprimé par le contenu des canalicules ; il se compose alors d'une seule rangée de cellules cylindriques assez basses. Dans les points où se trouvent les parasites, il est au contraire plutôt épaissi, il paraît encore constitué par une couche unique de cellules allongées mais dont les noyaux seraient à des hauteurs différentes ; beaucoup d'entre elles se trouvent refoulées, aplaties, étirées, déviées en divers sens par les parasites qui se trouvent en elles ou à côté d'elles.

Tantôt les coccidies sont complètement noyées dans l'épaisseur du revêtement épithélial qu'elles ne dépassent pas ; tantôt elles font à sa surface une saillie plus ou moins considérable ; on en voit même qui sont presque complètement en dehors de lui, et lui sont comme appendues. Mais quelle que soit la saillie, on reconnaît, à une mince enveloppe qui les entoure et se continue avec la couche épithéliale, qu'elles sont bien en réalité comprises dans cette couche.

Lorsqu'elles ne sont pas en trop grand nombre, on trouve entre elles des étendues plus ou moins considérables d'épithélium ; mais quand elles sont très nombreuses, elles peuvent arriver à se toucher presque ; l'épithélium n'est plus alors représenté que par de minces cloisons les séparant les unes des autres ou par quelque îlot épithélial que l'on rencontre de-ci de-là. Cette confluence n'existe souvent que par places, principalement dans des anfractuosités profondes, véritables nids, que l'on voit au pied des végétations, ou bien encore au niveau de leurs ramifications. Parfois aussi elle existe sur de grandes étendues et dans ces points le revêtement épithélial semble avoir été complètement remplacé par un revêtement

de coccidies; vues de face, les végétations ainsi envahies ont l'aspect mamelonné des mûres ou des framboises.

Dans les fentes qui existent entre les végétations et qui représentent la lumière de canal, on ne rencontre qu'un petit nombre de coccidies; presque toutes, pour ne pas dire toutes, sont enkystées. Celles, au contraire, qui se trouvent dans l'épaisseur du revêtement épithélial sont toutes, sans exception je crois, dépourvues de membrane propre. La mince enveloppe que l'on remarque parfois autour d'elles, principalement autour de celles qui font saillie au-dessus de la surface épithéliale, ne leur appartient pas; ainsi que je l'ai déjà dit, elle se continue sans interruption avec le revêtement épithélial dont elle dérive.

3° Les coccidies non enkystées et intra-épithéliales sont loin de se ressembler toutes; on peut en distinguer plusieurs types assez différents quoiqu'il existe entre eux des formes de passage; ces types méritent d'être décrits à part, en raison de la ressemblance de quelques-uns d'entre eux avec les prétendues cellules dégénérées que l'on rencontre dans les épithéliomas, dans l'acné varioliforme, etc.

(*a*) Les plus nombreuses, m'a-t-il semblé, sont à peu près sphériques ou bien un peu allongées. Sphériques, elles ont un diamètre de 16 μ environ; allongées, elles mesurent 11 à 14 de large sur 17 à 22 de long. Vues à un faible grossissement, elles paraissent être au premier abord simplement granuleuses, et homogènes dans toute leur étendue; mais si l'on soulève l'objectif, mettant au point leur partie supérieure, on constate qu'elles présentent une zone périphérique ou corticale plus brillante, une masse centrale plus grisâtre et en son milieu un point assez brillant (fig. 1, *a*); tandis que si l'on abaisse l'objectif, la zone périphérique paraît au contraire plus sombre, la partie centrale plus claire, et au milieu de celle-ci une petite tache sombre (fig. 1, *b*). C'est à peu près, sauf le point central, l'aspect que donnent les globules rouges circulaires. Cet aspect toutefois ne peut être celui donné par un corps homogène de forme bi-concave, puisque les coccidies sont sphériques (elles paraissent circulaires de quelque

côté qu'on les regarde, de face comme de profil). Il doit donc tenir à ce que les coccidies en question sont composées de parties différentes n'ayant pas le même indice de réfraction. Il y aurait une zone corticale plus réfringente, une partie centrale qui le serait moins et, au milieu de celle-ci, un point plus réfringent que la partie centrale.

Examinées à un fort grossissement, la partie centrale apparaît comme criblée de trous, ou plutôt comme constituée par un réseau réfringent à travées assez épaisses, à mailles étroites, dans l'intérieur desquelles serait une substance moins réfringente. La région corticale serait formée des mêmes parties constituantes, seulement la substance réfringente y formerait un tout plus continu surtout à la périphérie; les mailles, là où elles existent encore, seraient très réduites.

(*b*) Les autres types de coccidies diffèrent de celui-ci par leurs dimensions et par certains détails d'aspect. L'un d'eux se présente sous la forme de corps réfringents plus ou moins complètement homogènes, ayant à peu près les mêmes formes et les mêmes dimensions que les précédents. J'en ai mesuré plusieurs, ils avaient environ 13 μ de large sur 18 à 20 de long. Il semble que dans ces coccidies la substance homogène se soit développée davantage; en sorte que la masse tout entière a pris l'aspect que la zone périphérique avait seule dans les précédentes; seule la partie centrale reste parfois un peu granuleuse. On peut d'ailleurs rencontrer toute une série d'intermédiaires entre ce type et le précédent, dont il ne serait qu'une modification ou bien encore qu'une dégénérescence.

Ces formes sont relativement rares; elles n'en sont pas moins des plus importantes à connaître, parce qu'elles ressemblent extrêmement à certaines de ces formes cellulaires que l'on peut rencontrer dans diverses productions pathologiques. Elles rappellent certaines cellules dites cornées ou colloïdes que l'on rencontre dans des épithéliomas très divers, dans les épithéliomas à globes épidermiques entre autres, au sein de ces globes. Elles rappellent encore les grains particuliers du molluscum contagiosum ou acné varioliforme, lesquels peuvent être considérés comme une transformation des masses granuleuses que l'on trouve dans les couches épithéliales plus

profondes, à l'intérieur même des cellules. J'ajouterai que, dans l'épithélioma du maxillaire d'Albarran, ainsi que dans la psorospermose folliculaire végétante de Darier, il existait des corps réfringents et des corps granuleux. Cela a même été un des motifs qui m'ont fait penser que nous avions affaire à quelque parasite puisqu'il présentait un mode de transformation analogue à celui des coccidies du foie du lapin.

(*c*) D'autres coccidies ne paraissent différer des deux formes précédentes que par leur plus petit volume : même aspect général granuleux, avec réfringence plus grande de leur zone corticale, quelques-unes plus ou moins complètement réfringentes et d'autres plus ou moins complètement granuleuses. Elles mesurent 12, 9, 8 et même 6 μ seulement (voir figure 1, *c*, *d*, *e*). En raison de leurs dimensions et de leurs aspects divers, elles pourraient être prises, soit pour des petites cellules du tissu, soit pour des globules blancs, soit encore pour des globules rouges, voire même pour de simples noyaux de cellules. Et j'appelle encore toute l'attention des observateurs sur cette forme parce que j'ai souvent rencontré des éléments analogues dans beaucoup d'épithéliomas sans pouvoir cependant me prononcer avec certitude sur leur nature.

(*d*) Il en est d'autres enfin qui se font remarquer par leur plus grand volume et leur aspect plus granuleux (fig. 1, *f*, fig. 3). J'en ai mesuré de sphériques qui avaient 30 μ de diamètre et d'allongées qui mesuraient 32 de long sur 18 de large. Leur aspect plus granuleux tient, je pense, à ce que la zone périphérique est devenue moins épaisse, moins réfringente ; à ce que la substance réfringente est en proportion moindre, à ce qu'elle forme un réseau à travées moins épaisses, à mailles plus larges. Souvent on n'y distingue pas nettement de point réfringent central (*c*) ; par contre, il y a parfois à la périphérie plusieurs petits grains réfringents. Je signale encore cette forme qui ressemble à des cellules en dégénérescence granulo-graisseuse ; j'en ai rencontré d'analogues dans des tumeurs épithéliales et en particulier à l'intérieur de cavités kystiques, et cela dans des points où les éléments cellulaires voisins ne présentaient aucune trace de dégénérescence.

Les deux premières formes de coccidies que je viens de

décrire m'ont paru être toujours isolées ; chaque parasite ayant sa cavité spéciale intra-épithéliale. Il peut en être de même pour les deux autres, mais on peut aussi les trouver réunies dans une seule cavité ; ainsi j'ai assez souvent rencontré ensemble une grosse coccidie et plusieurs petites (fig. 1), et peut-être plusieurs petites sans grosse.

Quelle est la signification de ces réunions de parasites dans une même cavité épithéliale? Faut-il les regarder comme des parasites frères qui se seraient plus ou moins complètement développés? Ne seraient-ce pas des éléments de sexe différent appelés à se conjuguer? Les grosses coccidies ne sont-elles pas plutôt des cellules mères, les petites des cellules filles provenant des précédentes soit par division soit par bourgeonnement, ainsi que le feraient supposer les formes en gourde que l'on rencontre parfois (fig. 1, *f*). Cette dernière hypothèse me paraît la plus probable[1] ; elle aurait d'ailleurs le grand avantage d'expliquer le très grand nombre de coccidies que l'on trouve dans les tumeurs psorospermiques. Il semble en effet difficile d'admettre qu'elles proviennent toutes du dehors et aient été transportées en aussi grand nombre en des points si limités. Il est bien plus vraisemblable d'admettre que quelques-uns de ces parasites ont d'abord pénétré dans les canalicules et leur épithélium et qu'ils s'y sont multipliés, formant ainsi de nombreuses colonies. Et comme, dans ces tumeurs, on ne trouve pas de coccidies enkystées en voie de sporulation ou de formation de corpuscules falciformes, il faut bien supposer que ce sont les coccidies non enkystées qui ont été le point de départ de cette multiplication, quel qu'en ait été d'ailleurs le processus.

Entre les diverses formes que j'ai prises comme types, il en existe d'intermédiaires formant des séries ininterrompues. On peut donc les considérer comme correspondant à des phases diverses de développement. On pourrait se le représenter ainsi : les plus petites coccidies, nées des plus grosses à l'intérieur des cavités intra-épithéliales, s'échapperaient de celles-ci, iraient se fixer sur d'autres points de l'épithélium,

1. Elle aurait été déjà soutenue par Waldenberg et par Rivolta.

les pénétreraient, et s'y développeraient. Elles constitueraient d'abord le type de coccidies que j'ai décrit en premier lieu, et resteraient un temps plus ou moins long dans cet état. En se développant davantage, elles deviendraient à leur tour les cellules mères, ou se transformeraient en coccidies enkystées; tandis que d'autres deviendraient réfringentes, ce qui constituerait, soit une sorte de dégénérescence, soit une phase spéciale de développement, une sorte de passage à un état de vie latente. Évidemment ce ne sont là que des hypothèses et l'on pourrait en imaginer d'autres; si je les donne, c'est qu'elles présentent un certain degré de vraisemblance, c'est surtout qu'elles montrent bien, ce me semble, l'intérêt de chacun des détails que je viens de signaler.

Je n'insisterai pas davantage sur ces questions qui ne sont pas de ma compétence. Ce que je tiens à faire remarquer seulement, c'est que les coccidies non enkystées que l'on rencontre dans l'épithélium des canalicules biliaires chez le lapin se présentent sous plusieurs aspects différents : coccidies moyennes ordinaires, coccidies réfringentes, petites coccidies, grosses coccidies granuleuses; c'est qu'on retrouve des formes cellulaires analogues dans diverses productions pathologiques, et qu'il y a lieu de se demander si, dans ces cas, on n'a pas affaire à quelque parasite appartenant à quelque espèce ou quelque genre voisin.

4° J'arrive maintenant à des lésions dans lesquelles les parasites ont un siège et un aspect tout différents : ils ne sont plus compris dans un épithélium; ils se sont entourés d'une enveloppe spéciale, ils se sont enkystés. Je commencerai encore par les lésions qui paraissent les moins avancées, et se rapprochent le plus des précédentes; je les ai d'ailleurs rencontrées sur les mêmes pièces et, entre autres fois, dans un canalicule biliaire communiquant avec un de ceux dont je viens de parler. Elles consistaient encore en des végétations semblables à celles décrites plus haut, avec cette grande différence cependant qu'elles étaient complètement dépouillées de leur épithélium. Par places seulement, il m'a semblé voir des cellules aplaties appliquées contre elles, et encore ne suis-je

pas sûr qu'elles étaient de nature épithéliale, peut-être était-ce des cellules géantes comme nous allons en trouver dans des lésions plus avancées.

Les espaces compris entre les végétations étaient agrandis et remplis de coccidies enkystées tassées les unes contre les autres. On ne distinguait entre elles que quelques globules blancs, peut-être quelques cellules épithéliales, des gouttelettes d'apparence graisseuse, des granulations de nature indéterminée, des débris d'éléments, je suppose.

Comment expliquer ce nouvel aspect des lésions? Il est très probable que les coccidies, ayant continué à se multiplier, ont fini par envahir et détruire progressivement tout le revêtement épithélial des conduits biliaires et de ses végétations; de là leur accumulation dans les espaces compris entre les végétations et l'absence plus ou moins complète de l'épithélium. Se trouvant en même temps placées dans de tout autres conditions de vie, on conçoit qu'elles aient pris une nouvelle forme en rapport avec leur nouveau milieu, elles se sont enkystées.

Je décrirai plus loin les divers aspects qu'elles peuvent présenter sous cette nouvelle forme, et nous chercherons à saisir comment se fait le passage des formes non enkystées aux formes enkystées. Il me paraît préférable d'indiquer auparavant des lésions plus avancées, que l'on trouve avec ces mêmes coccidies enkystées.

5° Dans toutes les tumeurs psorospermiques que nous venons de passer en revue, les canaux biliaires infectés restent en communication avec ceux qui sont restés sains; en sorte que les coccidies qui se trouvent dans la lumière de ces canaux peuvent d'une part aller infecter d'autres régions de foie, et d'autre part, passer dans l'intestin, sortir au dehors avec les matières fécales et être ainsi la source de nouvelles infections chez d'autres animaux, l'animal infectant restant vivant et propageant sa maladie sa vie durant. Dans toutes celles que nous allons décrire maintenant, les canalicules biliaires ne sont plus reconnaissables, les coccidies siègent en plein tissu conjonctif. Ces lésions sont donc très différentes des précé-

dentes. Du reste, je ne les ai jamais rencontrées sur les mêmes foies (quoique je ne croie pas la chose impossible). Et comme les coccidies, ainsi emprisonnées dans le tissu conjonctif, ne peuvent sortir au dehors, l'animal qui les porte n'est pas infectant sa vie durant, il ne le devient qu'à sa mort, le foie étant mangé ou bien détruit par la putréfaction ; les coccidies semblent parfaitement résister à cette action, comme nous le verrons plus loin.

Ces tumeurs psorospermiques présentent une coque fibreuse qui les isole du tissu hépatique ambiant. Elle est plus ou moins riche en cellules dites embryonnaires (globules blancs ou cellules conjonctives fines), les couches les plus internes en contiennent habituellement davantage, parfois il y en a tant que le tissu a l'aspect de celui des bourgeons charnus. De cette coque partent des cloisons, les unes épaisses, les autres très minces, qui divisent et subdivisent les tumeurs en loges de dimensions très variables. Ces cloisons sont, comme la coque elle-même, constituées par un tissu fibreux contenant un plus ou moins grand nombre de cellules. C'est dans ces loges, grandes ou petites, que se trouvent les coccidies. On en trouve aussi d'isolées au milieu du tissu conjonctif des parois ou des cloisons.

Quoique ces lésions soient assez différentes des précédentes, on peut cependant les y rattacher et expliquer leur mode de formation. Et d'abord il est évident que les amas de coccidies enkystées contenues dans les loges conjonctives doivent être les mêmes que ceux décrits plus haut, lesquels étaient compris dans les interstices des végétations dépouillées de leur épithélium. Les loges dans lesquelles ils se trouvent maintenant doivent donc dériver de ces interstices, et les travées conjonctives provenir des végétations. Celles-ci, peut-on supposer, auraient continué à se développer et se seraient de plus en plus anastomosées, ce qui leur aurait été d'autant plus facile qu'elles se trouvaient dépouillées de leur épithélium.

Ajoutons que plusieurs ramifications voisines des conduits biliaires étant infectées simultanément doivent se trouver entourées d'une même coque fibreuse; tandis que le tissu

conjonctif interposé entre elles, aminci par suite de leur dilatation, passerait à l'état de simple cloison ou même de simple travée. D'après cela les diverses cavités d'une même tumeur psorospermique pourraient provenir non pas seulement d'un seul canalicule biliaire subdivisé, mais de plusieurs canalicules voisins infectés simultanément et réunis sous une même coque fibreuse. Dans un cas comme dans l'autre, cette coque aurait la signification d'une membrane d'enkystement analogue à celle que l'on trouve par exemple autour des corps étrangers, autour des vieux tubercules.

Les coccidies isolées qui sont comprises dans l'épaisseur des cloisons et des parois m'ont paru être parfois en rapport direct avec le tissu conjonctif de ces cloisons et parois, sans l'interposition d'aucun autre élément. Souvent on constate à côté d'elles ou autour d'elles, outre les cellules fixes et migratrices de ce tissu, d'autres éléments plus volumineux, plus granuleux ressemblant aux cellules dites épithélioïdes; on en voit qui semblent vouloir s'appliquer contre les coccidies et les envelopper. Il est enfin des coccidies isolées qui sont manifestement entourées d'une zone granuleuse, tantôt très mince, à peine visible, tantôt plus ou moins épaisse et présentant parfois un grand nombre de noyaux; il est alors facile de reconnaître que l'on a affaire à une cellule géante ayant englobé la coccidie (fig. 4, *a*). Ainsi donc ces parasites, qui naguère sous la forme non enkystée jouaient un rôle si actif, qui irritaient les tissus, pénétraient l'épithélium, n'ont plus maintenant qu'un rôle tout passif, ils se laissent entourer par les cellules géantes à la façon d'un corps étranger inerte.

Ce n'est pas tout : à côté de ces cellules géantes renfermant une coccidie enkystée d'apparence parfaitement normale, on en voit qui en contiennent de plus ou moins ratatinées, encore reconnaissables; on en voit aussi d'autres où l'on ne distingue plus qu'une sorte de membrane formée de plis rigides se croisant entre eux et qui paraît bien être une capsule coccidienne revenue sur elle-même (fig. 4, *b*); d'autres encore où l'on n'aperçoit plus que des débris absolument méconnaissables, et d'autres enfin où il n'y a plus rien. Certes, on pourrait dire, quand on ne voit rien, que la coupe a passé par un point de

la cellule géante où il n'y avait pas de coccidie ; si l'on voit une coccidie déformée, que cela tient aux réactifs employés, certains d'entre eux produisent en effet des déformations considérables, comme nous le verrons. Mais devant cette série d'altérations dont plusieurs ne sauraient s'expliquer par l'action des réactifs, sachant d'autre part le rôle habituel des cellules géantes, on est bien forcé d'admettre que les coccidies enkystées, lorsqu'elles sont isolées, peuvent être détruites par les cellules géantes qui les ont enveloppées.

Lorsqu'il y a plusieurs coccidies réunies dans une même loge conjonctive, ou bien elles sont libres, entourées seulement de cellules dites épithélioïdes ou petites cellules géantes, ou bien elles sont complètement emprisonnées dans des cellules géantes. On voit souvent plusieurs coccidies comprises dans une même cellule géante. Parfois même on en voit un très grand nombre qui se trouvent dans une même masse granuleuse multinucléée (fig. 5). Cette masse est-elle une seule cellule géante qui aurait pris des dimensions vraiment colossales? Ne résulterait-elle pas plutôt de la réunion d'une série de cellules épithélioïdes et de cellules géantes? Je ne saurais dire. Je ferai remarquer seulement qu'à la périphérie de cette masse, on voit souvent des cellules épithélioïdes et géantes qui la touchent et semblent ou s'en être détachées ou devoir s'y réunir (fig. 5).

Parmi les coccidies qui sont comprises dans une même cellule géante, il en est dont l'apparence est parfaitement normale et d'autres qui sont plus ou moins altérées. On peut supposer qu'elles ont été enveloppées en des temps différents, ou encore qu'elles sont de résistance différente, hypothèse également très admissible, leur structure n'étant pas la même chez toutes.

Les coccidies sont encore sujettes à un autre mode d'enveloppement : on en voit en effet qui sont entourées d'une coque réfringente, homogène, se brisant en fragments quand on comprime le couvre-objet (fig. 6). Son épaisseur est très variable d'un point à un autre d'une même coccidie et d'une coccidie à l'autre. Sa surface extérieure est généralement très irrégulière, mamelonnée, comme si elle était formée par l'ap-

position de petits corps arrondis (on en trouve en effet dans le voisinage). Plusieurs coccidies peuvent être comprises dans une même masse réfringente (fig. 7), laquelle peut présenter des dimensions considérables. Vues dans leur ensemble sur des coupes un peu épaisses, les coccidies ainsi entourées ne sont plus visibles, on croirait avoir affaire à de véritables petits calculs.

La disposition de cette substance réfringente autour des coccidies rappelle celle des cellules géantes; et comme à l'intérieur de ces cellules on constate souvent de petits grains isolés réfringents et qu'autour de ces sortes de calculs on retrouve parfois une substance granuleuse multinucléée analogue à celle de cellules géantes, on est conduit à supposer que cette substance est produite par les cellules géantes; comme si ces cellules, ne pouvant détruire les coccidies, les emprisonnaient, les emmuraient. Cependant beaucoup des coccidies comprises dans les masses réfringentes m'ont paru avoir encore leur aspect normal et rester parfaitement vivantes.

Dans d'autres loges conjonctives, généralement plus volumineuses que les précédentes, on constate encore des cellules épithélioïdes et des cellules géantes entre les coccidies et autour d'elles; mais ces cellules sont devenues granuleuses, elles se colorent mal par le picro-carmin; bref, elles ont pris les caractères de cellules en voie de dégénérescence. Les coccidies ont au contraire conservé leur aspect normal. On peut supposer que ces loges étant plus volumineuses, les amas de cellules et de coccidies plus considérables, la nutrition y est devenue moins facile et que, s'étant trouvée insuffisante pour les éléments cellulaires, ceux-ci auraient alors dégénéré.

Il est enfin des loges où l'on ne voit plus entre les coccidies qu'une masse granuleuse informe dans laquelle on distingue de petits grains réfringents de forme très variée et parfois de petits corps arrondis ou ovoïdes ressemblant à des noyaux. Je pense que ce n'est là qu'un degré plus avancé de l'altération que je viens de décrire et que la masse granuleuse interposée entre les coccidies provient de la destruction de cellules épithélioïdes et de cellules géantes. Ici encore la plupart des

coccidies ont conservé leur aspect normal et vraisemblablement leur vitalité.

Il paraîtra peut-être étrange au premier abord de supposer que des organismes unicellulaires puissent garder leur aspect et continuer à vivre au milieu de cellules qui, elles, ont toutes succombé; mais ne peut-on supposer que les coccidies sous cette forme enkystée ne possèdent plus qu'une sorte de vie latente analogue par exemple à celle des graines et que leur enveloppe leur constitue une sorte de revêtement protecteur. Des expériences dont je parlerai plus loin mettent en évidence le rôle protecteur de cette enveloppe.

Sur les coupes de foies où se trouvaient les tumeurs psorospermiques dont je viens de parler, j'ai rencontré de petites masses fibreuses au milieu desquelles existaient parfois des cellules géantes; les unes étaient isolées, les autres réunies en petit nombre et, parmi elles, il en était qui contenaient des débris informes, nulle part il n'y avait de coccidies reconnaissables. Il se pourrait que cet aspect soit donné par une tumeur psorospermique analogue à celles que je viens de décrire, mais dont la périphérie seule aurait été coupée; je me suis assuré que de telles tumeurs pouvaient en effet donner de tels aspects. Mais il se pourrait aussi que cette structure se retrouvât dans toute l'épaisseur de la tumeur. Dans ce cas, nous aurions évidemment affaire à une tumeur psorospermique dans laquelle tous les parasites auraient disparu, détruits par les cellules géantes. Mais qu'était cette tumeur? Contenait-elle des éléments dégénérés, lesquels auraient été résorbés avec les coccidies? Ou bien, n'y avait-il que des petites loges sans éléments cellulaires dégénérés comme celles que nous avons décrites à la périphérie de grosses tumeurs psorospermiques? Ce serait une question bien intéressante à élucider; car, si nous avons vu de petits amas coccidiens se résorber, nous ne savons si les plus gros peuvent résister et pendant combien de temps.

6° Étudions, maintenant, les coccidies enkystées elles-mêmes. Le mieux pour cela est de recourir aux préparations par dissociation. Rien n'est si facile à faire. Il suffit, prenant

une des petites tumeurs psorospermiques que nous venons de décrire, de la couper en travers et de la comprimer légèrement. Par la surface de section on voit s'échapper une matière pultacée blanchâtre comme s'il s'agissait d'un comédon ou d'un petit kyste sébacé. C'est le contenu psorospermique des alvéoles sus-décrits qui se vide. Il peut servir à faire toutes sortes de préparations microscopiques.

Voyons d'abord ce que donnent les simples dissociations dans l'eau simple. A un grossissement de 300 à 500 diamètres, on voit aussitôt nageant dans le liquide un grand nombre de corps ovoïdes ou plutôt ellipsoïdes ayant de 32 à 49 μ de long sur 14 à 28 de large. Ce sont les coccidies. Toutes sont enkystées, c'est-à-dire présentent une membrane d'enveloppe mince, homogène, généralement bien distincte et facilement reconnaissable à son double contour. Mais, en dehors de cela, elles sont très différentes, et il y a lieu, comme pour les coccidies non enkytées, d'en distinguer plusieurs types, quoiqu'il existe, entre eux tous, tous les intermédiaires possibles.

Dans un premier groupe je rangerai celles dont la coque est complètement ou presque complètement remplie par une substance solide d'apparence finement granuleuse qui est la coccidie proprement dite (fig. 8, *a*). Elles sont en général plus petites et plus allongées que les autres, elles mesurent de 34 à 40 μ de long sur 18 à 20 de large. Elles contiennent des granulations et des corps réfringents dont le nombre, la forme et le volume sont des plus variables. Quand ils sont en petit nombre, on distingue souvent une ou deux figures circulaires ayant l'aspect de noyaux. Tantôt on ne voit que de petites granulations sphériques réfringentes ayant l'aspect de granulations graisseuses. D'autres fois on trouve des granulations plus volumineuses et des corps réfringents de formes diverses : sphériques, ovoïdes, en forme de gourde, ou bien irréguliers, mais généralement à surface mamelonnée et paraissant constitués par l'apposition de corps sphériques plus petits (fig. 8, *b*, b').

Ces corps réfringents peuvent être très nombreux et donner des aspects spéciaux à la coccidie ; parfois ils la remplissent plus ou moins complètement, elle ressemble alors à un

sac bourré de noix (fig. 8, *c*). D'autres fois ils sont plus spécialement accumulés à la périphérie de la coccidie, se fusionnent plus ou moins et forment ainsi une sorte de carapace située sous la membrane propre (fig. 8, *a*). On rencontre enfin des coccidies extrêmement réfringentes, homogènes, ou presque complètement homogènes, et qu'on peut considérer comme ayant été remplies de corps réfringents qui se seraient fusionnés ; du reste, en visant leur surface, on distingue parfois des fentes ou des trous plus ou moins irréguliers, et qui correspondent vraisemblablement à des points où la fusion des corps réfringents ne s'est pas produite (fig. 8, *e*).

Un second groupe comprend des coccidies enkystées qui ne remplissent pas complètement leur coque; à leur centre on voit une masse sphérique granuleuse, et entre cette masse et la coque est un espace clair qui, nous le verrons, est rempli par un liquide. Dans son ensemble, ce type de coccidies a tout à fait l'aspect d'un œuf d'oiseau, et mérite bien l'épithète d'oviforme; la membrane d'enkystement représentant la coquille, le liquide clair le blanc, la masse sphérique le jaune.

Elles sont en bien plus grand nombre que les précédentes; leur forme est moins allongée, leur dimension bien plus considérable; elles mesurent de 40 à 49 μ de long sur 23 à 28 de large. La masse sphérique granuleuse est tantôt au centre de figure de la coccidie, tantôt plus près d'un des côtés ou de l'une de ses extrémités que de l'autre. Sa constitution paraît être la même que celle des coccidies qui remplissent complètement leur coque. Elle contient également des granulations réfringentes, mais celles-ci sont en général peu nombreuses, peu volumineuses, et plus souvent de forme sphérique; assez souvent elles sont ramassées en un ou plusieurs groupes. Quand elles sont peu nombreuses et ramassées à l'un des pôles de la masse sphérique, on distingue souvent dans la partie restée libre une apparence de noyau (fig. 9, *a*). Parfois, la masse sphérique centrale présente des sortes de prolongements ressemblant à des prolongements amæboïdes ou parfois à des sortes de chalazions.

Il est probable que les coccidies enkystées pleines dérivent

des grosses coccidies granuleuses non enkystées, dont elles se rapprochent par leurs dimensions et l'aspect de leur substance. Mais il resterait à expliquer la formation de la membrane propre. Provient-elle du parasite? de cette substance réfringente qui entre dans sa composition et se condenserait en membrane à la périphérie? Ne dérive-t-elle pas de l'épithélium qui l'entoure, et qui est capable, nous l'avons vu, de former des membranes très minces? Aurait-elle une double origine? Je ne saurais dire.

On peut supposer enfin que les coccidies à contenu liquide dérivent des coccidies pleines, parce que, d'une part, les coccidies pleines paraissent se rapprocher davantage des formes moins avancées qui sont les coccidies non enkystées; parce que, d'autre part, ce sont les coccidies à contenu liquide qui sont le siège des phénomènes ultérieurs de sporulation.

Quand la dissociation a été faite légèrement, on trouve à la surface extérieure de ces coccidies des fragments plus ou moins étendus d'une substance granuleuse d'apparence protoplasmique. Parfois ils entourent complètement une coccidie, parfois plusieurs coccidies sont comprises dans une même masse granuleuse. Ces fragments ou ces masses présentent souvent des corps réfringents de différentes formes ou de différents volumes, on y distingue aussi quelquefois des apparences de noyaux. D'après ce que nous avons vu sur les coupes, il est évident que ce sont là des débris de cellules épithélioïdes et géantes qui entouraient les coccidies. On voit aussi des coccidies qui sont enveloppées d'une coque réfringente plus ou moins irrégulière et de grosses masses réfringentes englobant un plus ou moins grand nombre de coccidies; c'est encore ce que les coupes nous avaient déjà montré (fig. 6 et 7).

Je n'entrerai pas dans la description minutieuse de tout ce que l'on peut trouver dans le liquide de dissociation en plus des coccidies; je signalerai seulement les corps réfringents qui sont en très grand nombre, présentant les plus grandes variétés de forme et de dimension, et sont souvent accompagnés de substance granuleuse qui se trouve soit autour d'eux soit dans leurs anfractuosités.

Il était intéressant de rechercher comment se comportent

ces diverses coccidies enkystées dans quelques circonstances et vis-à-vis de certains réactifs, afin d'avoir des renseignements sur leur degré de résistance, leur structure et leur composition, sur les caractères qui pourraient servir à les reconnaître au milieu des tissus.

Si l'on conserve pendant longtemps, pendant plusieurs semaines, de ces préparations de dissociation dans l'eau (il suffit pour cela de les border à l'huile ou de les maintenir constamment dans une chambre humide), il se développe une grande quantité de bactéries dans le liquide, mais les coccidies conservent leur aspect antérieur. Mêmes résultats lorsqu'on se sert pour les dissociations de morceaux de foie restés longtemps dans l'eau et plus ou moins putréfiés ; j'en ai examiné que j'avais gardés trois mois dans l'eau, et dont il ne restait plus que la trame conjonctive, les coccidies paraissaient intactes. Cela nous montre combien ces parasites résistent à l'humidité et à la putréfaction lorsqu'ils sont sous la forme enkystée.

J'ai cherché à savoir si ces coccidies enkystées résistaient également à la dessiccation. Un procédé très simple consiste à faire des préparations de dissociation dans l'eau et à les laisser dessécher. Si on les examine aussitôt l'eau complètement évaporée, on retrouve les coccidies avec leur forme et leurs dimensions habituelles, elles sont seulement devenues très réfringentes, si réfringentes qu'on a peine à distinguer leur intérieur. Cela est dû, non à un changement qui se serait produit en elles, mais à ce qu'elles sont vues dans l'air, c'est-à-dire dans un milieu beaucoup moins réfringent. Du reste, il suffit d'ajouter de l'eau à la préparation pour les voir reprendre leur aspect antérieur et s'assurer que leur structure n'a été modifiée en rien. Elles se trouvent seulement fixées sur le porte-objet, ce qui en fait des préparations très commodes quand on veut changer le liquide qui les baigne et essayer des réactifs.

Si la dessiccation est poussée plus loin, soit qu'on abandonne la préparation à elle-même, soit, pour aller plus vite, qu'on la chauffe légèrement (et le plus commode pour cela est de se servir d'une platine chauffante qui permet de suivre le phénomène pas à pas), il se produit des déformations. Elles

sont particulièrement évidentes sur les coccidies qui ne remplissent pas complètement leur coque. Il se produit d'abord une dépression en un point quelconque de leur surface ; peu marquée au début, elle s'exagère ensuite et détermine des enfoncements, des plissements les plus divers, comparables à ceux que présente une vessie, un ballon de cuir qui se vide après avoir été gonflé ; à la fin, la coccidie est devenue complètement méconnaissable, ce n'est plus qu'une sorte de pellicule irrégulière plissée en tous sens. Au début de ces déformations on distingue la masse granuleuse centrale qui persiste dans sa forme et ses dimensions ; mais plus tard l'espace dans lequel elle se trouve diminue de plus en plus, la membrane d'enveloppe vient s'appliquer contre elle, la refoule et la déforme ; cependant sa substance conserve encore ses caractères. Mais à la fin, quand la coccidie est complètement desséchée et revenue sur elle-même, elle n'est plus distincte. Si à de telles préparations on redonne de l'eau, les coccidies ne reprennent pas leur aspect primitif, elles restent aplaties.

Les coccidies complètement remplies par la substance granuleuse, celles surtout qui sont bourrées de corps réfringents, ne reviennent pas complètement sur elles-mêmes, comme les précédentes, sous l'influence de la dessiccation ; elles ne se transforment pas en pellicules transparentes, elles se rapetissent quelque peu, mais conservent leur forme ; leurs contours paraissent seulement un peu plus foncés. Chez ces coccidies pleines, il y avait donc relativement peu de liquide capable de s'évaporer, peu d'eau ; tandis que les autres en contenaient une proportion très notable. Et dans les coccidies à sphère granuleuse, la substance comprise entre la membrane et la sphère en contient évidemment beaucoup, puisqu'elle disparaît tout d'abord. Il semble aussi que les substances auxquelles l'eau était unie ont peu d'affinité pour elle, puisqu'en ajoutant de l'eau à la préparation les coccidies desséchées ne se gonflent plus à nouveau, comme le ferait par exemple une substance gélatineuse.

En somme, les coccidies enkystées à masse granuleuse centrale ne résistent que peu à la dessiccation, beaucoup moins qu'elles ne résistent à l'humidité et à la putréfaction ; les coc-

cidies enkystées pleines, celles surtout qui sont remplies de corps réfringents, y résistent beaucoup mieux; peut-être est-ce là leur raison d'être?

J'ai voulu voir ce que produirait la compression mécanique. Inutile de se servir d'un compresseur. On fait une préparation de dissociation à l'eau, il est bon de lui faire subir une demi-dessiccation et de rajouter ensuite de l'eau, afin que les coccidies, fixées au porte-objet, restent en place; cela fait, il suffit d'appuyer plus ou moins avec une aiguille à dissocier au voisinage du point qu'on examine, pour que le couvre-objet se laissant déprimer à ce niveau agisse sur les coccidies sous-jacentes, tandis que les voisines sont peu comprimées.

Soit d'abord une coccidie à contenu liquide à masse granuleuse centrale. En comprimant doucement, on voit la coccidie s'aplatir, s'étaler, puis reprendre sa forme primitive, la compression cessant. La membrane propre jouit donc d'un certain degré d'élasticité; la masse granuleuse ne s'est pas modifiée. Mais si l'on comprime plusieurs fois de suite et avec une énergie suffisante, une partie des granulations réfringentes qu'elle contient s'échappent dans le liquide ambiant sous forme de gouttelettes d'apparence huileuse; les plus petites présentent un mouvement brownien qu'elles n'avaient pas auparavant; sauf cela, la masse granuleuse conserve sa forme et son apparence.

Si la compression a été assez énergique, la coccidie ne reprend plus sa forme primitive, la coque reste plissée; ce qui prouve que la coque, tout élastique qu'elle est, ne peut revenir indéfiniment sur elle-même et qu'elle a laissé échapper de son liquide; on retrouve le plus souvent à sa surface une fente ou une échancrure par où a dû se produire la sortie du liquide. En même temps que le liquide, il s'échappe parfois aussi de ces gouttelettes huileuses décrites plus haut.

Si la compression a été plus énergique encore, il ne reste plus à l'intérieur de la coccidie que la masse granuleuse centrale, celle-ci peut même être expulsée; la coccidie est alors complètement vidée, il ne reste plus d'elle que sa membrane d'enveloppe aplatie, plissée, comme serait la pellicule d'un grain de raisin qu'on aurait écrasé.

Des phénomènes analogues se produisent quand on comprime des coccidies qui remplissent complètement leur coque et ne contiennent qu'un petit nombre de corps réfringents. Mais si l'on a affaire à des coccidies remplies de corps réfringents plus ou moins soudés entre eux; la compression produit des effets différents : la coccidie s'aplatit encore, la coque se rompt, mais les corps réfringents ne sont pas chassés sous forme de gouttelettes huileuses, ils se comportent comme des corps solides peu résistants : ils se séparent les uns des autres, se fendillent, se fragmentent, s'écrasent, et leurs fragments sont anguleux; puis, quand la compression cesse, ils restent écartés. Les substances réfringentes que l'on distingue dans les coccidies sont donc, les unes solides, les autres liquides; cependant, comme il semble y avoir entre elles une série de formes intermédiaires, il est possible qu'elles dérivent l'une de l'autre ou du moins soient très voisines.

Voyons maintenant l'action de quelques réactifs. Les procédés de préparation sont très simples, on prend un peu de la matière pultacée que l'on extrait des tumeurs psorospermiques et on la dissocie dans le réactif dont on veut étudier l'action ; ou bien, on fait une dissociation à l'eau qu'on laisse dessécher à moitié pour fixer les coccidies en place et l'on y ajoute ensuite le réactif ou bien encore de l'eau que l'on remplace sous la lamelle par le réactif; je passe sur les détails.

Alcool. — Je pensais que l'alcool produirait des effets analogues à ceux de la dessiccation ; il n'en est rien. Les préparations par dissociation, fixées sur des lamelles par demi-dessiccation, sont laissées vingt-quatre heures dans de l'alcool à 90°, ces coccidies conservent le même aspect qu'avant l'immersion. Des préparations faites avec des fragments de foie ayant séjourné jusqu'à trois semaines dans de l'alcool au tiers de Ranvier, alcool à 35° Gay-Lussac, donnaient également des psorospermies d'aspect normal. Or comme l'alcool est certainement un déshydratant, il faut en conclure qu'il a agi d'abord sur les coccidies en empêchant les phénomènes d'exosmose de se produire. Peu importe, d'ailleurs; cela prouve que l'alcool conserve bien les coccidies enkystées. On peut donc avoir confiance dans les pièces durcies par ce procédé ; malheureuse-

ment cette action de l'alcool n'est pas durable, comme nous allons le voir.

Glycérine. — Dans la glycérine les coccidies deviennent extrêmement brillantes, à la façon de bulles d'air, ce qui montre qu'elles sont moins réfringentes que la glycérine. Elles conservent d'abord leur forme normale, mais au bout de quelque temps elles présentent une série de transformations analogues à celles que l'on obtient par la simple dessiccation. Ce phénomène tient évidemment à ce que la glycérine, étant avide d'eau, déshydrate les coccidies. Il se produit même avec des coccidies qui ont passé par l'alcool faible ou l'alcool fort; l'alcool, comme je le disais, n'est donc pas un bon fixateur et on ne peut se fier complètement aux figures trouvées dans des préparations de pièces durcies par l'alcool et montées ensuite dans la glycérine. Ces déformations ne se produisent pas sur les coccidies complètement réfringentes ou remplies de corps réfringents, ou doublées d'une coque réfringente.

Potasse. — Dans les préparations à la potasse à 40° et qu'on a laissées un certain temps, dans la chambre humide (ce qui revient à produire l'action d'une solution moins concentrée), toutes les coccidies, quelle que soit leur forme, sont éclaircies; la substance granuleuse est devenue plus claire, plus transparente, moins distincte, comme dissoute; tandis que les granulations et les corps réfringents sont au contraire devenus plus apparents. Les coccidies qui ne contenaient que très peu de granulations sont presque complètement homogènes. La potasse a donc traversé la membrane d'enveloppe. Celle-ci conserve cependant son aspect, peut-être s'amincit-elle quelque peu. Les fragments de substance granuleuse que l'on trouve dans le liquide de dissociation et qui entouraient les coccidies restent très nets, ils se dissocient facilement et se réduisent en poussière.

Acide acétique. — L'acide acétique pur rend également les coccidies plus transparentes, la substance granuleuse devient plus claire, les granulations réfringentes plus distinctes. L'acide a donc, lui aussi, pu traverser la membrane propre. La petite dépression que l'on remarque sur quelques coccidies à l'une de leurs extrémités s'exagère comme s'il allait se produire une ouverture à ce niveau. La membrane propre paraît s'être épaissie

et, phénomène très curieux, on la trouve dédoublée sur un certain nombre de coccidies (fig. 10). Parfois les deux coques sont très rapprochées et peu distinctes; d'autres fois elles se trouvent à une assez grande distance l'une de l'autre. La coque interne paraît avoir conservé à peu près les dimensions normales de la coccidie. Ce seraient donc les couches les plus externes de la membrane propre qui, sous l'influence de l'acide, se seraient gonflées, étendues, puis détachées des couches sous-jacentes. Cette différence de réaction entre les couches superficielles et profondes de la membrane propre tient-elle à ce que l'acide a dû agir davantage sur les unes que sur les autres? Tient-elle à ce qu'elles ont une constitution différente en rapport soit avec leur origine, soit avec leur âge? Je ne saurais dire. Je ferai remarquer seulement que les coccidies dont la membrane s'est dédoublée ont leur contenu particulièrement transparent, c'est-à-dire qu'elles ont été plus touchées que d'autres par l'acide acétique.

Ce dédoublement, très facile à voir quand il porte sur des coccidies qui contiennent du liquide, peut échapper sur les autres; en effet, la coque interne, restant appliquée contre le contenu, l'espace compris entre elle et l'externe peut être pris pour l'espace clair des coccidies à contenu liquide; on évitera cette erreur en cherchant à voir si autour de la masse granuleuse il existe une membrane à double contour (fig. 10 *a*, *b*). J'ajouterai qu'en écrasant ces coccidies, en les vidant de leur contenu, on fait apparaître très nettement les deux coques.

Quant aux amas de substance granuleuse que l'on trouve en dehors des coccidies, ils se réunissent sous l'influence de l'acide acétique en grumeaux finement granuleux ; et, au milieu d'eux, on peut apercevoir, outre les corps réfringents et des granulations d'apparence graisseuse, des petits corps ronds ou ovoïdes qui ont l'aspect de noyaux, rares en certains endroits, ils sont plus nombreux en d'autres.

Iode. — Pour me rendre compte de l'action de l'iode sur les coccidies, je me suis servi de la solution suivante :

Iode	1
Iodure de potassium	2
Eau	100

Parmi les coccidies à contenu liquide, quelques-unes restent incolores pendant un certain temps tout au moins, mais la plupart se colorent. La membrane et le liquide se colorent en jaune; la masse granuleuse commence également par se colorer en jaune, puis passe au brun. Parmi les coccidies qui remplissent complètement leur coque, il en est qui se colorent en jaune ou en brun plus ou moins foncé; mais beaucoup deviennent presque noires. Cette coloration porte uniquement sur la substance granuleuse, les corps réfringents qu'elle peut contenir ne la prennent pas, ils restent jaunes; la coque reste également jaune, parfois avec un reflet rougeâtre. Cette coloration si particulière s'obtient non seulement avec des dissociations de pièces fraîches, mais encore avec des pièces plus ou moins putréfiées, avec des pièces conservées plusieurs mois dans de l'alcool faible (alcool au tiers de Ranvier). Quant aux coccidies complètement remplies de corps réfringents, elles restent d'un jaune assez pâle.

Si l'on abandonne dans la chambre humide une préparation colorée à l'iode, les coccidies se décolorent peu à peu. Chez celles à contenu liquide la membrane et le liquide se décolorent tout d'abord, la masse granuleuse centrale de brune devient jaune et reste ainsi un certain temps, alors que tout le reste est décoloré. Les coccidies pleines se décolorent également peu à peu, mais celles qui étaient devenues noires conservent cette teinte pendant beaucoup plus longtemps que les autres, et à mesure qu'elle s'atténue, on distingue mieux les corps réfringents qui, tout en n'étant pas colorés ainsi, se trouvaient masqués. Les préparations à l'iode une fois décolorées reprennent leur coloration en ajoutant de la solution iodurée. Ainsi l'iode pénètre facilement dans la coccidie et peut en sortir; tandis que les substances que ce réactif colore y restent malgré la putréfaction et le séjour prolongé dans l'alcool au tiers.

Acide osmique. — Les préparations ont été faites avec une solution au 100°. Pour obtenir le maximum d'effet il faut conserver un certain temps les préparations dans la chambre humide et même renouveler la solution osmiquée. Les résultats obtenus sont assez variables. Même après un ou deux jours de séjour, il est des coccidies qui ne sont pas teintées, alors

que les autres le sont. Parmi les coccidies à contenu liquide, il en est qui n'ont de coloré en noir que quelques granulations de la masse granuleuse centrale, pas toutes; chez d'autres, toute la coccidie a pris une teinte fumée générale et, parmi les granulations et les corps réfringents, il en est qui ne sont pas plus colorés que le reste et d'autres qui le sont beaucoup plus. Les gouttelettes huileuses qui sur certaines coccidies ont passé dans le liquide sont colorées en noir plus ou moins foncé. Parmi les coccidies qui remplissent complètement leur coque, on en trouve également qui n'ont de coloré que quelques-unes de leurs granulations et d'autres qui ont pris une teinte foncée générale avec quelques granulations plus noires.

Les coccidies se comportent donc d'une façon assez différente les unes des autres, alors même qu'elles sont de même apparence. On peut admettre qu'il existe entre elles, soit des différences dans la pénétration des liquides, soit des différences dans leur composition au point de vue des matières colorables par l'acide osmique. Les ressemblances si profondes qui existent entre certaines coccidies qui se colorent et d'autres qui ne se colorent pas, portent à penser que, dans ces cas tout au moins, les différences de coloration seraient dues à des différences de pénétration. Il se pourrait que ces différences de pénétration fussent dues à des altérations subies par les coccidies pendant les manœuvres de préparation, ainsi que cela se produit avec le picro-carmin, comme nous allons le voir.

En tous cas, nous voyons que l'acide osmique éprouve parfois quelque difficulté à pénétrer à l'intérieur de beaucoup de coccidies, et que quand il y pénètre il se réduit principalement sur certaines granulations ou gouttelettes que déjà nous avions supposées être de nature graisseuse.

Quant aux amas de substance granuleuse, aux granulations et corps réfringents que l'on trouve en dehors des coccidies, il n'y a de vraiment coloré que quelques granulations et gouttelettes d'apparence graisseuse.

Si à des préparations traitées par l'acide osmique on ajoute de la glycérine, et alors même qu'on agit lentement, on voit beaucoup de coccidies revenir sur elles-mêmes; l'acide osmique n'a donc pas fixé les coccidies au point d'empêcher l'exosmose

de leur contenu liquide. Ces réactions s'observent aussi bien avec des pièces fraîches qu'avec des pièces plus ou moins putréfiées et des pièces conservées dans de l'alcool. Sur les coupes microscopiques la plupart des coccidies présentent des granulations et des gouttelettes qui se colorent en noir et se détachent nettement sur le reste de la préparation qui est peu ou pas colorée.

Picro-carmin. — Les préparations colorées au picro-carmin présentent, comme celles à l'acide osmique, des résultats assez variables. Parmi les coccidies à contenu liquide, il en est qui ne se colorent pas, même après plusieurs jours de contact. La plupart cependant finissent par se colorer en jaune. Le liquide paraît un peu moins transparent, un peu granuleux, comme s'il renfermait des substances qui auraient été coagulées par le réactif. La masse granuleuse centrale et les corps réfringents sont également teintés en jaune. L'acide picrique a donc pu pénétrer partout. Enfin, dans un très petit nombre, la masse granuleuse centrale est teintée par le carmin; mais elles sont peu nombreuses si la dissociation a été faite avec délicatesse, tandis qu'il y en a davantage si elle a été faite brutalement; de plus, si la préparation a été comprimée, c'est au niveau du point comprimé qu'on les rencontre; enfin, en regardant avec soin ces coccidies colorées par le carmin, on remarque chez presque toutes, pour ne pas dire toutes, des fentes ou des ouvertures plus ou moins considérables à leur coque. Il semblerait donc que le carmin ne puisse traverser cette membrane aussi facilement que l'acide picrique et l'iode. Le carmin ne colore pas les granulations et corps réfringents, mais uniquement la substance granuleuse, et cette coloration paraît être diffuse, à peu près égale partout. Cependant on voit assez souvent un ou deux points plus colorés ayant l'apparence de noyaux. Mais ici il y a une erreur à éviter : on pourrait prendre pour des noyaux de ces fragments de substance protoplasmique qui adhèrent à la surface extérieure des coccidies.

Les coccidies qui remplissent complètement leur coque se comportent de la même façon ; parfois elles résistent à toute coloration, le plus souvent se colorent en jaune dans leur totalité et ne paraissent se colorer par le carmin que si leur

membrane présente une solution de continuité. Quant aux coccidies bourrées de corps réfringents ou complètement réfringentes, elles se colorent bien par l'acide picrique, mais non par le carmin, alors même qu'elles ont été écrasées; ces coccidies ne contiennent donc pas, comme les précédentes, de substance colorable par le carmin.

Tandis que les coccidies se colorent si incomplètement par le carmin, les amas de masse granuleuse que l'on trouve en si grand nombre dans les préparations entre les coccidies, voire même à leur sur face, se colorent très bien. Mais les corps réfringents que l'on trouve dans ces masses ne se colorent pas.

J'ai essayé un certain nombre d'autres réactifs colorants; il serait trop long d'indiquer tous les résultats obtenus; ceci suffit d'ailleurs pour montrer que les différentes variétés de coccidies enkystées présentent entre elles, non seulement des ressemblances et des différences au point de vue de leur forme et de leur structure, mais encore au point de vue de leur composition chimique; pour montrer aussi que la membrane d'enveloppe protège et isole jusqu'à un certain point la coccidie du milieu extérieur.

Qu'on me permette, en terminant, d'appeler encore une fois l'attention sur ces nouvelles formes de coccidies que l'on peut trouver dans la psorospermose du foie du lapin, ainsi que sur leur ressemblance avec bon nombre de ces corps particuliers que l'on rencontre dans diverses productions pathologiques.

Dans la psorospermose du foie du lapin, la nature parasitaire de ces formes est bien évidente, puisque l'on constate tous les intermédiaires entre elles et les formes coccidiennes les plus connues, les plus typiques. Dans certains épithéliomas, dans la psorospermose folliculaire végétante, dans l'acné varioliforme, où l'on rencontre à côté de corps granuleux d'autres plus ou moins réfringents avec une série d'intermédiaires, c'est-à-dire des transformations analogues à celles que présentent les coccidies du foie du lapin, l'hypothèse parasitaire, si elle n'est pas absolument prouvée, est au moins des plus vraisemblables. Quant aux cas, et ce sont les plus nombreux, je m'empresse de le dire, où la ressemblance ne

porte plus sur des séries, mais seulement sur des formes isolées, l'hypothèse parasitaire est le plus souvent des plus problématiques; cependant, après tout ce que nous venons de voir, on n'est plus en droit de la rejeter. On ne dira pas : « Tel élément n'est pas un parasite parce qu'il ne ressemble à aucune forme parasitaire connue, parce qu'il ne peut se cultiver. » On pensera que nous ne connaissons encore qu'un nombre relativement restreint de ces organismes inférieurs, que nous ne savons pas toutes les formes qu'ils peuvent revêtir, que nous ignorons quelles sont les conditions favorables à leur développement; et cela d'autant mieux que dans notre hypothèse il s'agirait précisément d'espèces ou de genres qui n'ont pas encore été étudiés.

Enfin, il est bien évident que dans la psorospermose du foie du lapin, ce sont les coccidies, les non enkystées plus spécialement comme nous l'avons vu, qui déterminent les proliférations épithéliales et conjonctives constituant la tumeur psorospermique. Dans les néoformations pathologiques où se rencontrent les éléments qui peuvent être pris pour des parasites, il semble aussi parfois que ces éléments doivent être la cause de la néoformation, c'est ce qui paraissait avoir lieu dans la psorospermose végétante folliculaire; mais dans d'autres, dans le cancer du maxillaire d'Albarran par exemple, on pouvait admettre tout aussi bien qu'il s'agissait d'une infection secondaire. En sorte qu'au point de vue du rôle pathogénique de ces corps comme au point de vue de leur nature, nous ne sommes souvent pas plus en droit d'affirmer que de nier. Tel est, ce me semble, l'état exact de la question en ce moment.

EXPLICATION DES FIGURES DE LA PLANCHE I

Fig. 1.

Fragment d'un conduit biliaire dont le revêtement épithélial est envahi par des coccidies non enkystées, grossissement de 500 diamètres :

a, Coccidie non enkystée ordinaire vue en mettant au point les parties supérieures.
b, Coccidie semblable vue en mettant au point les parties profondes.
c, Petite coccidie non enkystée, intra-épithéliale et isolée.
d, Petites coccidies semblables se trouvant avec d'autres dans une même cavité intra-épithéliale.
e, Petites coccidies semblables, extra-épithéliales.
f, Grosse coccidie granuleuse en forme de gourde.

Fig. 2.

Coccidies non enkystées réfringentes, grossissement de 500 diamètres :

a, Coccidie non complètement réfringente avec mise au point supérieure.
b, La même avec mise au point inférieure.
c, Autre coccidie devenue complètement réfringente.

Fig. 3.

Coccidies non enkystées, granuleuses, grossissement de 500 diamètres :

a, Coccidie granuleuse, avec un point réfringent central.
b, Une autre, avec plusieurs points réfringents périphériques.
c, Grosse coccidie granuleuse sans point réfringent bien net.

Fig. 4.

Portion de la périphérie d'une tumeur psorospermique, grossissement de 400 diamètres :

a, Cellule géante ayant entouré complètement une coccidie enkystée.
b, Cellule géante ayant englobé deux coccidies enkystées dont l'une paraît normale, dont l'autre est plissée, ratatinée.
c, Cellule géante englobant deux coccidies enkystées.

Fig. 5.

Grande masse granuleuse multinucléée d'un alvéole d'une tumeur psorospermique renfermant un grand nombre de coccidies, les unes d'aspect normal, les autres plus ou moins plissées, grossissement de 400 diamètres.

Fig. 6.

Coccidie enkystée entourée d'une coque réfringente mamelonnée, isolée par dissociation, grossissement de 500 diamètres.

Fig. 7.

Masse granuleuse multinucléée d'un alvéole de tumeur psorospermique contenant des coccidies enkystées, des corps réfringents, dont un très volumineux a englobé plusieurs coccidies ; grossissement de 400 diamètres :

Fig. 8.

Coccidies enkystées à contenu solide, grossissement de 500 diamètres :

a, Coccidie dont le contenu est finement granuleux.
b, Une autre dont le contenu présente des corps réfringents.
c, Une autre bourrée de ces mêmes corps.
d, Une autre dont les corps réfringents ont formé, en se réunissant, une sorte de coque irrégulière sous la membrane propre.
e, Une autre dont le contenu est presque complètement réfringent et homogène.

Fig. 9.

Coccidies enkystées à contenu liquide et à masse centrale granuleuse, grossissement de 500 diamètres :

a, Coccidie présentant un noyau.
b, Une autre avec granulations réfringentes.
c, Une autre avec granulations et corps réfringents, sa masse centrale présente des prolongements.

Fig. 10.

Coccidies enkystées traitées par l'acide acétique et présentant un dédoublement de la membrane propre, grossissement de 500 diamètres :

a, Coccidie enkystée pleine, dédoublement incomplet.
b, Une autre avec dédoublement complet.
c, Coccidie enkystée à masse centrale granuleuse dont la membrane est dédoublée.
d, Coccidie enkystée à membrane dédoublée qui a été écrasée et vidée.

II

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES LÉSIONS DU PANCRÉAS DANS LE DIABÈTE

PAR MM.

G. LEMOINE et M. LANNOIS

Répétiteur à l'École du service de santé militaire.

Agrégé, médecin des hôpitaux.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE LYON)

Ce n'est pas d'aujourd'hui que l'attention est attirée sur les rapports du diabète avec les lésions du pancréas. Plusieurs médecins avaient déjà remarqué la coexistence du diabète et des lésions pancréatiques. Dès 1788, Cowley[1] publiait l'observation d'un homme atteint de diabète, dont le pancréas atrophié se trouvait rempli de calculs. Chopart, en 1821, rapportait un fait analogue. Recklinghausen[2] a relaté deux observations semblables en 1864. Baumel[3] rapporte plusieurs observations de diabétiques dont le pancréas, à l'autopsie, fut trouvé atrophié. Enfin, Lancereaux[4] et son élève Lapierre[5], distinguant dans le diabète trois formes particulières, le diabète nerveux, le diabète gras et le diabète maigre, rattachent ce dernier exclusivement à des lésions du pancréas et, des premiers, établissent bien ce rapport. C'est en général à la pré-

1. Lancereaux, *Bull. de l'Acad. de méd.*, 1877.
2. Recklinghausen, *Virch. Arch.*, 1864, p. 360.
3. Baumel, *Montpellier médical*, 1881-1882.
4. Lancereaux, *Union médicale*, 1879.
5. Lapierre, *Th. Paris*, 1879.

sence de calculs dans le pancréas, à une sclérose et à une atrophie consécutive de la glande qu'on a attribué la production du diabète dans la plupart des observations relatées jusqu'à ce jour. Mais, il faut bien le dire, toutes manquent de détails histologiques précis.

Tel était l'état de la question quand MM. Mering et Minkowski ont trouvé que l'ablation, pourvu qu'elle soit *à peu près* complète, du pancréas chez le chien est toujours suivie de diabète [1]. Ce fait expérimental extrêmement important a été pleinement confirmé par M. le professeur Lépine, qui a donné l'explication de la production du diabète [2], et tout récemment par M. Hédon [3].

Jusqu'ici l'expérimentation n'avait pas été favorable à l'idée qu'il y eût un rapport étroit entre le diabète et la fonction pancréatique. Cl. Bernard avait tenté de produire l'atrophie du pancréas en injectant des corps gras dans le canal de Wirsung, et n'avait pas produit de glycosurie. Heidenhain [4], Finkler [5], ont répété les mêmes expériences sans être plus heureux. Arnozan et Vaillard [6], en liant ce même canal chez le lapin pour étudier la sclérose du pancréas, ont noté expressément l'absence de sucre dans l'urine. Mais ces résultats, comme nous le verrons tout à l'heure, ne sont point de nature à infirmer les rapports du diabète avec les lésions du pancréas ; ils viennent au contraire à l'appui de l'interprétation que nous pensons devoir donner des faits anatomo-pathologiques que nous avons observés.

Mais avant d'aborder l'examen des pièces que nous avons eues sous les yeux, il est nécessaire, pour en pouvoir tirer les conclusions qu'il comporte, de rapporter brièvement la façon dont les auteurs ont compris la structure du pancréas.

Pour la plupart des observateurs les éléments glandulaires sont ordonnés par rapport aux canaux excréteurs, et telle est

1. MERING et MINKOWSKI, *Centralblatt f. kl. Med.*, 1889.
2. LÉPINE, *Lyon médical, passim*, 1889-90 et *Comptes rendus*, 8 avril 1890.
3. HÉDON, *Société de biologie*, novembre 1890.
4. HEIDENHAIN, *Pflüger's Arch.*, Bd. XIV, 1877.
5. ORTHS, *Inaugural Dissertation*, Bonn, 1883, p. 17.
6. ARNOZAN ET VAILLARD, *Arch. de phys.*, 1884.

la topographie du lobule pancréatique d'après Arnozan et Vaillard : « Au centre de la plupart des lobules est un canal excréteur coupé transversalement, entouré d'une zone conjonctive délicate, d'où partent de fines cloisons qui segmentent la surface du lobule et viennent à sa périphérie se relier aux tractus interlobulaires. Dans les mailles de ce réseau sont compris les acini. Le lobule est donc constitué par trois zones concentriques : une centrale, constituée par le conduit excréteur lobulaire ; une moyenne, la plus étendue, formée par les acini ; une périphérique, formée par le tissu conjonctif qui le sépare des lobules voisins. Les acini sont constitués par une seule couche de cellules disposées circulairement autour d'un canalicule central, lequel communique avec un canalicule excréteur. »

Le tissu conjonctif forme une trame légère plus ou moins épaisse, plus ou moins serrée suivant que la coupe porte sur le lobe splénique ou sur les portions mésentériques, et sert de soutien aux vaisseaux en même temps qu'il maintient assez lâchement en rapport les lobules les uns avec les autres. Les vaisseaux forment un très riche réseau disposé en couronnes complètes à la périphérie des acini. Ils affectent une certaine *indépendance* à l'égard des canaux excréteurs ; et si l'on trouve les plus gros conduits accompagnés par une artériole, les ramifications secondaires n'affectent avec les vaisseaux *aucun rapport constant.*

Pour M. le professeur Renaut la structure du pancréas devrait être comprise d'une tout autre manière[1]. Des vaisseaux sanguins qui circonscrivent chaque lobule se détachent des travées de tissu connectif renfermant des vaisseaux fins qui cloisonnent le lobule. Les cloisons, en s'écartant et en se rapprochant tour à tour, constituent un système de travées arciformes à festons superposés, et dessinent une série de cordons caverneux irrégulièrement divisés en loges pseudo-aciniques communiquantes. Les cellules glandulaires sont renfermées dans ces loges, et leur base repose sur la limite extérieure des cordons, tandis que le sommet libre est séparé du sommet des

1. J. Renaut. *Sur les organes lympho-glandulaires et le pancréas des vertébrés* (*C. r. Acad. des sciences* 1879, p. 247).

cellules qui revêtent la face opposée, soit par une mince lumière, soit par du tissu fibreux. Les canaux pancréatiques, pour cet auteur, ne s'ouvrent pas danschaque loge acinique, ils se perdent dans le système caverneux du lobule plus ou moins rapidement. Les cellules glandulaires ne seraient point ordonnées par rapport à un canal centro-acineux, mais par rapport aux travées fibreuses sur lesquelles elles reposent, et par conséquent aux vaisseaux intra-lobulaires que soutiennent ces travées.

Le pancréas n'est point une simple glande en grappe analogue aux glandes salivaires, mais une glande conglobée, glande vasculaire sanguine du même type que le foie.

Nous n'avons pas l'intention d'intervenir dans le débat au point de vue de l'histologie normale du pancréas, nos recherches n'ayant pas eu pour but d'élucider les différentes questions qu'elle soulève encore. Nous devons retenir cependant un point important : à savoir, que le pancréas, regardé généralement comme composé d'acini groupés autour de canaux excréteurs, peut aussi être considéré comme une glande vasculaire sanguine se rapprochant ainsi de la constitution du foie dans lequel l'anatomie pathologique a permis de discerner la glande hépatique proprement dite et la glande biliaire.

Nous nous bornerons ici à décrire les lésions que nous avons eues sous les yeux, lésions qui n'ont été encore l'objet d'aucune mention spéciale, et que nous avons trouvées dans plusieurs cas de diabète.

Il n'est pas étonnant de voir les altérations du pancréas dans le diabète tenir peu de place dans les différents mémoires ou traités concernant cette dernière affection. Le plus souvent, les organes, le foieou les reins,trahissent, par leursmodifications extérieures, par leurs caractères macroscopiques, ou à la coupe, les lésions trouvées ensuite par l'examen microscopique de ces organes; le pancréas souvent négligé dans les autopsies n'offre même à celui qui en fait l'objet d'un simple examen macroscopique aucune modification appréciable, soit dans sa forme, sa grosseur, son poids et sa consistance. C'est une des particularités sur lesquelles M. le professeur Lépine attirait notre attention dans les différentes autopsies de diabé-

tiques auxquelles nous assistions. En dehors des faits d'atrophie complète du pancréas rapportés par les auteurs, le pancréas du diabétique n'offre donc point souvent, au premier abord, un aspect pouvant se traduire par une description bien spéciale. Il est vrai de dire cependant qu'une fois cet organe nous parut plus consistant que normalement et un peu aplati d'avant en arrière. Dans tous les autres cas, on aurait pu penser avoir affaire à un organe normal.

L'examen microscopique au contraire révèle des lésions avancées.

Des quatre séries de pièces que nous avons pu examiner, trois appartiennent à la forme de diabète décrite cliniquement par Lancereaux sous le nom de diabète pancréatique, une appartient à un diabète très ancien. Le foie et les reins dans ce dernier cas présentaient des altérations semblables à celles du pancréas. Dans les trois autres, l'examen du foie a révélé l'existence de quelques points de sclérose bien limités au niveau des espaces portes, mais n'entourant point le lobule hépatique, et ne poussant pas de prolongement à l'intérieur du lobule. Les reins ne présentaient aucune lésion. Dans ces trois cas le pancréas au contraire présentait les altérations les plus avancées, nous autorisant par ce fait à les regarder comme primitives. Dans tous, les lésions de cet organe étaient identiques quant à leur topographie. Aussi leur appliquerons-nous une description commune.

Mais avant d'entrer dans le détail des faits observés, nous devons tout d'abord indiquer la méthode suivie pour préparer les pièces que nous avons eu à examiner.

Nous avons été à même de constater en effet, dans quelques études antérieures, les phénomènes signalés par MM. Arnozan et Vaillard et que ces auteurs ont considérés comme produits par une sorte d'auto-digestion des cellules du pancréas lorsque celui-ci avait été au préalable conservé dans l'alcool. Dans ces conditions, les résultats de l'examen histologique étaient fort variables, et suivant que les coupes étaient restées, avant d'être colorées et montées, plus ou moins longtemps dans l'eau, nous constations une altération plus ou moins accusée des cellules glandulaires, voire même leur

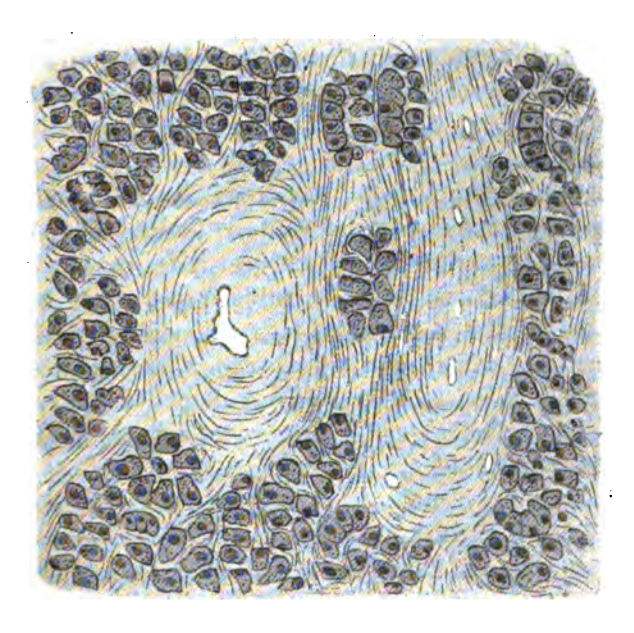
disparition complète. Aussi avons-nous employé constamment le liquide de Müller pour conserver nos pièces. Quant à la coloration des tissus, nous nous sommes arrêtés à l'emploi de l'éosine hématoxylique et du carmin aluné.

Un fait domine l'examen microscopique de ces organes, c'est l'existence d'une sclérose avancée, d'une véritable pancréatite interstitielle, diffuse, pouvant faire pendant à la sclérose que l'on rencontre dans le foie syphilitique, et ayant amené consécutivement un certain degré de dégénérescence des éléments cellulaires de la glande eux-mêmes.

Le squelette fibreux de la glande est hypertrophié sur toute l'étendue de nos coupes. La plupart des lobules sont séparés les uns des autres par un tissu conjonctif dense, serré, parsemé de quelques noyaux ; en aucun point on ne trouve les espaces interlobulaires ou intra-lobulaires infiltrés de cellules conjonctives embryonnaires pouvant indiquer un travail de prolifération récente. Des épaisses travées de tissu conjonctif partent des travées secondaires qui vont découper irrégulièrement le lobule primitif, enserrant comme dans les mailles d'un filet un groupe d'acini plus ou moins considérable, ou des acini isolés, formant ainsi des îlots de parenchyme glandulaire disséminés au milieu d'une vaste nappe de tissu conjonctif. Au milieu de ces travées fibreuses, on trouve les vaisseaux sanguins qui, parfois, ont conservé leur calibre normal, et se montrent alors remplis de sang. On n'y distingue plus, la plupart du temps, ni tunique externe ni tunique moyenne, leurs parois sont formées uniquement par le tissu conjonctif voisin.

Le point de départ des travées fibreuses est difficile à distinguer dans les portions les plus sclérosées ; mais sur certaines coupes où la lésion est moins avancée, on voit nettement que, d'une part, dans les espaces interlobulaires, il existe déjà un certain degré de sclérose des vaisseaux sanguins, sclérose poussant des prolongements dans l'intérieur du lobule, et que, d'autre part, dans les espaces intra-lobulaires existent des plaques scléreuses à prolongements multiples se ramifiant entre les acini. Ces sortes de nodules fibreux présentent parfois encore une lumière à peine appréciable.

Ils sont en nombre plus ou moins considérable et doivent être regardés, tantôt comme le vestige de veines sclérosées, tantôt comme le reste de points lymphatiques. Certains de ces derniers, d'ailleurs encore reconnaissables, présentent un début de sclérose très manifeste ; mais ceux-ci sont très rares, et alors on rencontre toujours un certain nombre de ces points lymphatiques dans un lobule pancréatique normal ; dans les organes sclérosés que nous avons eus sous les yeux on n'en



Pancréas diabétique sclérosé. Coupe demi-schématique mettant sous les yeux les points où la sclérose péri-acineuse et unicellulaire est la plus nette.

rencontre presque plus. C'est pourquoi il y a tout lieu de penser qu'ils sont représentés par un certain nombre de ces nodules fibreux intra-lobulaires, qui du reste en présentent tout à fait les dimensions.

Les canaux excréteurs au contraire ne sont que peu atteints et n'offrent guère d'altérations constantes. Cependant certains d'entre eux n'ont pas échappé au processus de sclérose qui a envahi toute la glande. Dans ce cas, leurs parois sont plus

épaisses que normalement; dans quelques préparations même, la lumière du canal est complètement obstruée par des couches concentriques de tissu conjonctif et leur surface interne présente encore quelques vestiges de l'épithélium de revêtement. Le plus grand nombre de ces canaux cependant présentent un aspect normal; on n'y constate ni dilatation, ni rétrécissement de leur calibre, et leur surface interne est régulièrement tapissée d'une rangée unique de cellules cylindriques à protoplasma transparent avec noyau ovalaire. Tel est l'aspect général que présentent les coupes du pancréas. Mais en employant de plus forts grossissements, on s'aperçoit bientôt que le processus de sclérose ne s'arrête pas là et que le parenchyme glandulaire est complètement remanié dans tous ses éléments.

L'anatomie pathologique paraît ici devoir trancher une question sur laquelle ont insisté tout particulièrement Arnozan et Vaillard dans leur mémoire. Existe-t-il des canaux intercellulaires extrêmement fins? Les auteurs que nous venons de citer en ont constaté l'existence dans un certain nombre d'examens, mais ils croient que cet aspect est le résultat artificiel de l'injection. Il existe bien pour eux de petits espaces intermédiaires à la partie la plus interne des cellules; mais, ajoutent-ils, il est *probable* que par leur partie externe, ces cellules sont en contiguïté et ne laissent entre elles, à ce niveau, aucun espace libre. Plusieurs auteurs, au contraire, admettent un système de canaux formant un réseau complet autour des cellules glandulaires (Langerhans, Saviotti, Gianuzzi). Ce réseau des canalicules, pour Cornil et Ranvier[1], est comparable à celui des canalicules biliaires intra-lobulaires.

Or, et c'est là un des caractères remarquables de la sclérose observée dans les pancréas diabétiques que nous avons eus sous les yeux, les cellules des acini sont pour ainsi dire disséquées une à une par des faisceaux de fibrilles conjonctives. En effet, en un grand nombre de points on voit partir du tissu conjonctif péri-acineux de nouvelles travées très minces. Ces faisceaux pénètrent dans l'intérieur de l'acinus et le divi-

1. Cornil et Ranvier, tome II, p. 485.

sent en un nombre plus ou moins grand de segments non semblables entre eux ; ils prennent ainsi sur l'acinus des îlots composés de plusieurs cellules, comme le tissu conjonctif séparait tout à l'heure du lobule des portions de celui-ci plus ou moins considérables. Les faisceaux pénètrent encore entre les cellules elles-mêmes et finissent par les entourer d'un anneau complet, sans présenter en un point de leur trajet un épaississement plus considérable que dans les points voisins, la partie la plus interne des cellules étant uniformément enserrée par les fibres conjonctives aussi bien que leur partie la plus externe. Il semble donc bien qu'il se soit produit à ce niveau un élargissement d'espaces intercellulaires préexistants par le développement exagéré qu'y a pris un tissu conjonctif à peine visible à l'état normal. Il s'agit là d'une sclérose portant sur les canalicules intercellulaires. Tandis que pour les canaux excréteurs la sclérose ne semble pas avoir envahi un grand nombre d'entre eux, pour les seconds le processus semble beaucoup plus avancé, car on peut voir des lobules entiers dont les éléments sont devenus méconnaissables par suite de cette sclérose unicellulaire. On est convaincu, en comparant ces deux degrés d'altérations anatomiques, que le processus pathologique est de date plus ancienne au niveau des canalicules qu'au niveau des canaux excréteurs.

C'est aussi dans ces territoires glandulaires atteints de sclérose unicellulaire que les cellules elles-mêmes sont le siège de graves altérations. Leurs contours si nets à l'état normal sont ici mal définis, le protoplasma granuleux a fait place à un protoplasma clair, transparent, coloré uniformément en rose par l'éosine, dans lequel on ne voit plus de noyau. Cependant cette absence du noyau est loin d'être constante, et dans d'autres parties voisines de celles-ci, où la sclérose est moins marquée, le noyau vivement coloré au contraire est gonflé, plus volumineux que normalement et occupe parfois toute l'épaisseur de la cellule. Par places apparaissent des cellules contenant deux et trois noyaux, puis de rares noyaux libres ; enfin on constate par places un certain degré de dégénérescence graisseuse.

En résumé, deux points intéressants ressortent de nos exa-

mens : à savoir, le peu de lésion des canaux excréteurs et l'existence d'une sclérose avancée des espaces interacineux et intercellulaires, cette sclérose ayant pour point de départ le système vasculaire, et notamment les systèmes veineux et lymphatique. Ces résultats sont en opposition complète avec les lésions observées après la ligature du canal de Wirsung. Ici en effet la dilatation des conduits est la lésion primitive, dans chaque lobule l'appareil excréteur tient tant de place que la surface qu'il occupe est de beaucoup la plus importante ; enfin la longue survie de l'un des animaux a montré dans les expériences d'Arnozan et Vaillard que cette dilatation générale des conduits aboutissait à leur transformation fibreuse totale. La sclérose des vaisseaux n'est qu'une lésion tardive et n'est regardée que comme un phénomène accessoire ; la sclérose intra-acineuse et unicellulaire ne fait l'objet d'aucune mention spéciale[1].

D'autre part nous avons vu au commencement de cette étude que les expérimentateurs qui avaient lié le canal de Wirsung avaient noté expressément l'absence de sucre dans les urines des animaux en expérience. Il y a là évidemment une concordance curieuse entre la contradiction des faits anatomiques observés dans les deux cas, et l'opposition des résultats cliniques d'une part et expérimentaux de l'autre.

Ces différents faits viendraient à l'appui des idées émises récemment par M. le professeur Lépine sur la physiologie du pancréas et la pathogénie du diabète. Pour M. Lépine, la cellule pancréatique a une fonction double comme la cellule hépatique. Tandis que celle-ci préside à la fois à l'élaboration du glycogène et à celle de la bile, la cellule pancréatique forme à la fois également les ferments digestifs depuis longtemps connus et un nouveau ferment, le ferment *glycolytique*. Les premiers sortent de la cellule par l'extrémité dirigée vers le canalicule excréteur : le ferment glycolytique sort de la cellule par le pôle opposé, en rapport avec les vaisseaux. La

1. Consulter pour plus de détails la thèse d'un de nos élèves, M. Giorgi : *Du diabète sucré en rapport avec les lésions du pancréas* (*Th. de Lyon*, déc. 1890), qui renferme une planche montrant bien la différence entre le pancréas normal et le pancréas diabétique.

cirrhose que nous avons constatée explique assez bien la diminution du ferment glycolytique constatée dans le sang des diabétiques par M. Lépine.

Assurément il reste encore bien des points obscurs que l'examen des organes observés par nous ne nous permet pas d'élucider complètement. Est-ce la cellule pancréatique qui, primitivement malade sous une influence inconnue, est incapable d'élaborer le ferment glycolytique, et entraîne par son état pathologique une irritation réactionnelle puis la sclérose du tissu conjonctif et des vaisseaux qui l'entourent? L'état de déchéance de la cellule pancréatique n'est-elle au contraire que le résultat de sa compression progressive par l'hypertrophie du tissu conjonctif péricellulaire et péri-acineux, la sclérose des canalicules intercellulaires et des vaisseaux étant le point de départ du processus morbide? Comment expliquer enfin qu'à côté du point où la glande est complètement remaniée par le processus scléreux qui l'a envahie, il existe d'autres régions où la sclérose moins avancée semble garder aux différents éléments glandulaires leur disposition normale, en face des faits expérimentaux qui nous font voir la glycosurie ne se produire que lorsque la presque totalité de la glande est enlevée? Bien que ces derniers faits nous inclinent à penser qu'il s'agit d'un trouble fonctionnel primitif de la cellule pancréatique, les lésions que nous venons de décrire ne nous permettent pas de nous prononcer sur une question qui appelle de nouvelles recherches. Nous avons voulu seulement attirer l'attention sur une forme de sclérose du pancréas, à laquelle on peut donner le nom de *sclérose d'origine vasculaire*, forme que nous avons rencontrée dans quatre organes appartenant à des diabétiques.

III

EXTIRPATION DU PANCRÉAS

DIABÈTE SUCRÉ EXPÉRIMENTAL

Par M. E. **HÉDON**

Professeur agrégé à la Faculté de médecine de Montpellier

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR LANNEGRACE)

I. — HISTORIQUE

Tout récemment, deux physiologistes de Strasbourg, MM. von Mering et Minkowski[1], ont annoncé que l'extirpation du pancréas amenait d'une façon constante la production du diabète sucré. Avant eux, cependant, plusieurs expérimentateurs avaient enlevé le pancréas chez les animaux. L'historique complet de la question a été tracé par les deux auteurs allemands; je ne ferai donc que l'esquisser. On sait que Cl. Bernard[2] considérait l'extirpation du pancréas chez le chien comme impraticable et que Brunner[3] n'enlevait qu'une portion seulement de la glande. Depuis, plusieurs physiologistes ont fait cette opération avec succès. Citons Klebs et Munk[4],

1. VON MERING et MINKOWSKI, *Diabetes mellitus nach total Pankreasextirpation* (laborat. de clin. méd.). Strasbourg, 1889. *Diabète expérimental consécutif à l'extirpation du pancréas* (*Centrablatt f. klin. Med.*, n° 23, 1890. *Centralblatt f. med. Wissensch*, n° 27, 1890. Trad. *Montp. méd.*, 1890, t. XIV, p. 335).

2. Cl. BERNARD, *Leçons de physiologie expérimentale*, t. II, p. 274. Paris, 1856.

3. BRUNNER, *Experimenta nova circa pancreas*. Amstelod., 1682. — *Miscellanea nat. curios.* Dec. II, 1688.

4. KLEBS et MUNK, *Tageblatt der 43 Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte in Innsbruck*, 1869.

Finkler[1], Senn[2], Martinotti[3]. Quelques-uns de ces auteurs ne paraissent pas avoir analysé l'urine, d'autres y ont recherché le sucre, mais n'en ont pas trouvé, parce qu'ils n'avaient pas probablement pratiqué l'extirpation totale. C'est pourquoi MM. von Mering et Minkowski ont fait une découverte qui, à mon avis, est une des plus importantes de la physiologie.

Après eux, M. Nicola de Dominicis[4] a réussi à extirper le pancréas chez le chien. Les résultats de ses expériences ne sont pas conformes à ceux qu'ont obtenus les deux physiologistes de Strasbourg.

M. le professeur Lépine[5], en France, a confirmé par quelques expériences le fait de la production de la glycosurie à la suite de l'extirpation du pancréas; mais ses animaux n'ont pas résisté au traumatisme opératoire, sauf un seul qui a survécu douze jours.

M. Rémond (de Metz)[6] a fait dans le laboratoire de M. Cornil quelques extirpations du pancréas, mais sans succès. Ses expériences n'autorisent donc aucune conclusion.

Depuis huit mois, j'étudie moi-même cette question du diabète pancréatique expérimental. J'ai déjà communiqué à la Société de biologie[7] une partie des résultats obtenus. Mes expériences sont actuellement au nombre de 23. Les premières extirpations que je fis amenèrent la mort des animaux dans un bref délai (10 expériences). Mais depuis le mois de juin tous les chiens opérés ont survécu, grâce à une modification que j'ai apportée à la technique opératoire. Il importe

1. Finkler, *Verhandlungen des Congresses für innere medicin*. Wiesbaden, 1886, p. 172.

2. Senn, *Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge*, p. 313-314. Leipzig, 1888.

3. Martinotti, *Sulla estirpazione del pancreas* (*Giorn. del R. Accad. di medicina dei Torino*, 1888, p. 348). *Sui fenomeni consecutivi all estirpazione totale et parziale del pancreas* (*Ibid.*, p. 383).

4. De Dominicis, *Studii sperimentali intorno agli effeti della estirpazione del pancreas negli animali* (*Giorn. intern. della scienza mediche, anno XI*, Naples, 1889).

5. Lépine, *Rapports entre le diabète et les lésions du pancréas* (*Soc. des sc. méd. de Lyon*, octobre 1889; *Lyon médical*, 1889, p. 308). — *Extirpation du pancréas et diabète* (*Soc. des sc. méd. de Lyon*, novembre 1889. *Lyon méd.*, 1889, p. 493).

6. Rémond, *Gaz. des hôp.*, 24 juillet 1890, n° 84.

7. Hédon, *Comptes rendus de la Soc. de biologie*, 25 octobre 1890.

donc tout d'abord de déterminer exactement les règles à observer pour assurer le succès de l'opération.

II. — Technique

L'opération de l'extirpation du pancréas présente de sérieuses difficultés; elle est cependant facilitée chez le chien par une disposition anatomique qui n'existe pas chez l'homme; l'anse du duodénum est comprise dans le mésentère comme le reste de l'intestin, et le pancréas est contenu entre les deux feuillets du méso, ce qui lui donne une certaine mobilité et permet de l'attirer hors de l'abdomen à travers les lèvres de l'incision. L'extrémité de la queue située profondément, en rapport avec la rate, n'en est pas moins fort difficile à atteindre. Les règles opératoires à suivre pour l'extirpation du pancréas ont été mentionnées par différents expérimentateurs, en particulier par Martinotti, von Mering et Minkowski; assurer l'hémostase, conserver la vascularisation du duodénum pour en prévenir la nécrose, observer une sévère antisepsie, telles sont les trois conditions principales. A mon avis, la seconde de ces conditions est la plus difficile à réaliser. L'artère et la veine pancréatico-duodénales longent l'intestin en passant en plein dans le tissu glandulaire au niveau de la tête du pancréas; l'irrigation sanguine fournie par ces vaisseaux est commune au duodénum et au pancréas; si l'on veut enlever exactement toute la glande en rasant la concavité du duodénum, on est forcé de lier les vaisseaux qui se rendent à cet intestin. Il me paraît impossible de lier séparément les vaisseaux de la glande et de conserver ceux de l'intestin, à moins de laisser des fragments de pancréas adhérents à la concavité du duodénum. Dans toutes les extirpations que j'ai faites, j'ai toujours été obligé de lier le tronc des vaisseaux pancréatico-duodénaux. Aussi mes premières opérations que j'exécutais d'après les règles chirurgicales ordinaires, avec une antisepsie des plus rigoureuses, ont occasionné une mort très rapide des animaux. A l'autopsie on trouvait constamment une péritonite ayant pour point de départ une gangrène du duodénum. Au lieu d'enlever le pancréas en totalité dans une seule opération,

je l'extirpai alors par fragments, ainsi que l'ont fait von Mering et Minkowski. On sait que le pancréas du chien est divisé en deux parties perpendiculaires l'une sur l'autre, ce qui lui donne la forme d'une équerre : une portion horizontale étendue du duodénum à la rate et qui affecte des rapports étroits avec les vaisseaux spléniques, et une portion verticale qui descend entre les feuillets du mésentère en longeant l'intestin. Il est très facile d'extirper cette dernière portion ; on la sépare aisément du reste de la glande en posant une ligature à son union avec la tête. En pratiquant cette dernière opération qui est inoffensive et en attendant la guérison de l'animal, j'ai pu dans une deuxième expérience extirper le reste de la glande avec plein succès. Mais toutes les fois que j'ai enlevé la tête du pancréas dans une première opération, les animaux ont succombé au bout de quelques jours. Du reste, MM. von Mering et Minkowski disent bien que la plupart de leurs animaux moururent dans le courant de la première semaine après l'opération et que seulement sur cinq chiens le traumatisme opératoire aboutit à une guérison plus ou moins absolue.

Le procédé opératoire que j'emploie actuellement permet une longue survie des animaux et, jusqu'ici, il ne m'a donné que des succès. Dans une première opération, je mets à nu le canal de Wirsung près de son embouchure dans le duodénum, comme pour faire une fistule pancréatique; à l'aide d'une canule introduite dans le canal, j'injecte de la paraffine fondue dans la glande (après avoir lié le canal accessoire) : c'est le procédé de Cl. Bernard et de Schiff pour détruire le pancréas. J'extirpe aussi ordinairement, dans cette première séance, toute la portion verticale du pancréas, cette opération n'ayant aucune gravité, ainsi que l'expérience l'avait déjà appris. La paraffine ne pouvait d'ailleurs point passer dans le canal excréteur de cette portion, parce que la canule était poussée au delà du confluent de ce canal avec le conduit principal de la glande. Au bout de huit à quinze jours, j'ouvre de nouveau l'abdomen par une incision dans l'hypochondre droit (la première incision ayant été faite sur la ligne blanche), et je pratique l'extirpation totale du pancréas. Quelques adhérences de la glande avec l'épiploon et quelquefois avec le

bord tranchant du foie, sont facilement détruites. Le pancréas est très altéré ; il est dur, sclérosé ; ses lobules font saillie comme ceux du foie cirrhosé ; il est considérablement diminué de volume ; ainsi, sur un chien dans le pancréas duquel la paraffine avait très bien pénétré jusqu'à l'extrémité de la queue, vingt et un jours après l'injection, la glande avait perdu les deux tiers de son volume normal.

Pour pratiquer l'extirpation, on commence par passer une série de fils de catgut entre le duodénum et la tête du pancréas, au ras de l'intestin, et on lie ainsi tous les vaisseaux émanant de l'artère et de la veine pancréatico-duodénales. Cela fait, par une traction soutenue exercée sur le corps de la glande, on attire vers l'ouverture abdominale l'extrémité de la queue et on pose une ligature sur les vaisseaux qui s'y rendent et qui proviennent des vaisseaux spléniques. C'est la partie la plus laborieuse de l'opération, car l'organe s'étend très profondément entre les feuillets du mésentère, jusqu'à la rate. Lorsque la glande est très atrophiée à la suite de l'injection de paraffine, ce temps opératoire devient singulièrement plus facile. On lie ensuite les vaisseaux qui abordent la glande par ses bords supérieur et inférieur ; il n'est nullement nécessaire de lier l'artère et la veine splénique, ainsi que le pensait Cl. Bernard. L'hémostase étant assurée par les ligatures multiples que l'on a pratiquées, il ne reste plus qu'à sectionner en deçà. Pour empêcher que le sang qui est retenu dans le pancréas s'épanche dans la cavité abdominale, on y maintient une ou plusieurs éponges ; on peut aussi, pour éviter cet inconvénient, faire toutes les ligatures des vaisseaux en double et sectionner entre les deux, ainsi que le conseillent von Mering et Minkowski ; mais je pense que c'est là une complication inutile. Du reste l'issue d'une petite quantité de sang dans la cavité péritonéale est sans aucune importance. Si, malgré les nombreuses ligatures, il se présente quelque hémorrhagie en nappe le long de la concavité du duodénum, ainsi que cela arrive très souvent, je l'arrête avec le thermocautère.

Les suites de l'opération, ainsi pratiquée, ont toujours été très simples. Dès le lendemain, la plupart du temps, les

animaux se trouvaient dans leur état normal; ils étaient vifs, mangeaient et buvaient presque comme à l'ordinaire et vomissaient rarement; tandis que ceux qui avaient subi l'extirpation du pancréas sans opération préliminaire, et qui devaient mourir au bout de peu de jours, se montraient le lendemain profondément abattus, avaient la fièvre et vomissaient le peu d'aliments qu'on pouvait leur faire prendre.

Les chiens opérés d'après la méthode que je viens de décrire ont survécu en général quinze à trente jours. Un seul jusqu'à présent n'est mort qu'au bout de trois mois. Un fait important à considérer, c'est qu'ils ne succombaient pas au traumatisme (à l'autopsie on trouvait constamment la plaie abdominale cicatrisée), mais bien à la maladie créée par l'extirpation du pancréas. Chez plusieurs les lèvres de l'incision se réunissaient très mal et suppuraient; il est à remarquer que ceux-là étaient diabétiques à un haut degré et l'on sait que les plaies guérissent très difficilement chez les diabétiques. Pourtant, sur aucun d'eux l'abdomen ne s'est ouvert; l'éventration est cependant un accident possible signalé par d'autres expérimentateurs. Dans mes expériences j'avais soin de passer les fils pour sutures profondes très loin des bords de la plaie, et il est probable que l'adhérence des surfaces péritonéales était déjà faite avant que le diabète ne fût très accentué.

On peut se demander maintenant pourquoi une injection de paraffine dans la glande, pratiquée quelques jours avant l'extirpation, augmente la résistance de l'animal au traumatisme opératoire. Je n'ai point d'opinion arrêtée sur ce point. J'incline à penser que cette injection agit en permettant à une circulation collatérale de s'établir dans l'intestin, au fur et à mesure que les vaisseaux pancréatico-duodénaux sont comprimés par le tissu de la glande qui se sclérose. De telle sorte que la ligature de ces vaisseaux, pour l'opération de l'extirpation du pancréas, n'est plus un obstacle à l'irrigation sanguine du duodénum. En fait, j'ai remarqué que malgré les nombreuses ligatures pratiquées au ras du duodénum, cet intestin restait rosé, et que la circulation continuait à s'y faire sans trouble notable; au contraire, l'irrigation sanguine y était nettement arrêtée par ces mêmes ligatures, lorsqu'on les faisait

sur un pancréas normal, n'ayant pas subi auparavant l'opération préliminaire.

III. — Résultats de l'extirpation du pancréas production du diabète sucré

Je n'ai eu en vue, dans mes expériences d'extirpation du pancréas, que la production du diabète sucré. Aussi n'ai-je fait que peu d'observations sur les troubles digestifs qui sont la conséquence de l'absence du suc pancréatique dans l'intestin. Je les laisserai complètement de côté dans ce premier mémoire, pour ne m'occuper que du diabète.

D'après MM. von Mering et Minkowski, l'apparition du diabète sucré est un des résultats de l'extirpation totale du pancréas. « C'est un diabète durable, analogue à la forme de cette maladie chez l'homme. » Il se produit *sans exception*, à condition que les animaux ne meurent pas des suites immédiates de la lésion. « La glycosurie commence quelquefois déjà quatre, six heures après l'opération, souvent plus tard et souvent seulement dans les jours suivants. »

La même année où cette découverte fut publiée, parut le mémoire de De Dominicis (*loc. cit.*), dans lequel l'auteur expose en détail les expériences qu'il a exécutées sur des chiens. Dans beaucoup de ses expériences d'extirpation totale, le diabète n'a pas été produit ; dans les autres, il ne s'est montré que fort longtemps après l'opération (trente jours). Dans un seul cas, le sucre est apparu dans l'urine dès le début. De ces expériences, il résulterait donc tout au moins que le diabète sucré n'est pas un phénomène constant à la suite de l'extirpation du pancréas[1].

Cantani, au dernier congrès médical de Berlin, a soutenu également cette thèse que le diabète n'aurait pas toujours lieu après l'ablation du pancréas.

Entre ces affirmations des deux auteurs italiens et les conclusions de von Mering, mes propres expériences ne me per-

1. Du reste, dans un article récent, M. De Dominicis donne une nouvelle statistique de ses expériences. Sur 30 chiens ayant subi l'extirpation totale du pancréas, 13 n'ont jamais eu de glycosurie. (*Gaz. hebd. de méd. et de chir.*, déc. 1890.)

mettent pas d'hésiter. Toutes les fois que j'ai pratiqué l'extirpation totale du pancréas, le diabète s'est produit, et dès le début : le lendemain ou le surlendemain de l'opération, il était facile de déceler la présence du glucose en quantité notable dans l'urine. La proportion de sucre atteignait rapidement un chiffre élevé, en moyenne 50 grammes p. 1 000. La quantité d'urée éliminée augmentait aussi considérablement. En rapportant les poids du sucre et de l'urée au volume d'urine excrété en vingt-quatre heures on observait des chiffres très élevés, en raison de la grande quantité d'urine éliminée. Un chien du poids de 15 kilogrammes, nourri avec de la viande et du pain, a rendu un jour 1 700 centimètres cubes d'urine avec 113 grammes de sucre et 61 grammes d'urée. Après avoir présenté un summum, la glycosurie décroît jusqu'à la mort : deux à trois jours avant la mort, elle disparaît.

Les animaux opérés présentent d'une façon remarquable les autres symptômes du diabète ; polyphagie, polydipsie, polyurie. Ils sont d'une voracité extraordinaire. Ils absorbent des quantités d'aliments trois à quatre fois plus considérables qu'à l'état normal ; ils boivent très fréquemment et avec avidité : d'où la polyurie.

Malgré la grande quantité de nourriture qui leur est fournie, ces animaux maigrissent avec une très grande rapidité. Les chiffres suivants peuvent donner une idée de cet amaigrissement. Un chien du poids de 15 kilogrammes a perdu $1^{kil},500$ en huit jours. Un autre du poids de 12 kilogrammes a perdu 2 kilogrammes en quinze jours. Cet amaigrissement peut être attribué à deux causes : 1° à l'absence du suc pancréatique dans l'intestin, d'où il résulte qu'une grande partie des aliments passent dans les matières fécales sans avoir subi de transformations ; 2° au diabète. Je me suis assuré qu'il était dû surtout au diabète, en recherchant la perte de poids subie par les animaux auxquels la sécrétion pancréatique était supprimée, sans qu'ils fussent diabétiques (injection de paraffine, extirpation de la tête de la glande seulement). Dans ces conditions l'amaigrissement est beaucoup moins rapide que dans les cas précédents.

Parallèlement à cet amaigrissement et à l'atrophie des

bleau qui résume cette expérience, on peut en déduire un certain nombre de faits importants. Il est d'abord facile de remarquer que lorsqu'on met de l'eau dans la cage où est renfermé l'animal, le lendemain la quantité d'urine trouvée dans le bocal est considérable, ce qui tient à la soif très vive causée par le diabète. Les poids de sucre éliminés en vingt-quatre heures oscillent autour d'un certain chiffre pendant une première période de la maladie, atteignent un summum auquel ils ne se maintiennent pas longtemps, puis décroissent dans une seconde période; cinq jours avant la mort, l'animal n'excrète plus de sucre ou seulement de très faibles quantités, bien qu'on ajoute alors du pain à la nourriture, jusque-là exclusivement animale.

Les poids d'urée rendus en vingt-quatre heures sont plus élevés qu'à l'état normal ; cette augmentation de la quantité d'urée coïncide avec la période où la glycosurie est le plus intense, sans qu'il y ait cependant parallélisme complet. Les poids de sucre et d'urée sont plus considérables quand la quantité d'urine éliminée est plus grande; ce fait toutefois ne se vérifie pour le sucre que dans la première période de la maladie, car lorsque la glycosurie a commencé à décroître, la polyurie ne relève pas le taux du sucre dans l'urine.

Le rapport du poids du sucre au poids de l'urée n'est pas un nombre constant dans cette expérience, ainsi qu'on peut s'en assurer en lisant les nombres qui expriment ce rapport jour par jour. Von Mering et Minkowski ont trouvé que pour une nourriture exclusive de viande, la quantité de sucre dans l'urine est à la quantité d'urée excrétée en général dans la proportion constante de 3 à 2; ils ajoutent que cependant ce rapport ne resta pas toujours observé. Dans notre expérience, ce rapport n'est pas donné par chaque nombre pris séparément, quoique plusieurs s'en rapprochent; la difficulté que l'on éprouve à faire absorber à l'animal exactement la même quantité de nourriture, pendant plusieurs jours consécutifs, explique en partie les variations de ce rapport. Car si l'on prend la moyenne des six premiers nombres (ceux qui expriment le rapport du sucre à l'urée, pendant la première période de la maladie), on trouve le chiffre 156, c'est-à-dire

qu'il y a 156 grammes de sucre excrété pour 100 d'urée ; cette moyenne de plusieurs jours se rapproche donc beaucoup du rapport 3/2.

J'ai cherché à établir ce rapport pour une nourriture exclusive de pain. Une chienne du poids de 15 kilogrammes, à laquelle le pancréas était extirpé depuis trois jours, et que l'on nourrissait avec du pain (600 grammes par jour), a rendu pendant quatre jours consécutifs :

Quantité d'urine de 24 h.	Sucre de 24 h.	Urée de 24 h.	Rapport du sucre à 100 d'urée.
cent. cubes.	grammes.	grammes.	
570	41,1	10,4	395
800	71,4	15,3	466
620	55,1	16,9	326
420	32,8	13,3	246

On voit que, dans cette expérience, le rapport du sucre à l'urée est considérablement plus élevé que dans l'expérience précédente : cela tient au régime alimentaire qui a exagéré la production du sucre, sans faire augmenter beaucoup l'urée. Encore, ici, le rapport n'est pas constant ; il est en moyenne de 7/2.

Nous avons étudié aussi l'influence de l'ingestion du sucre sur la glycosurie, et nous avons pu nous convaincre que le sucre ingéré passait très rapidement dans l'urine. Un chien du poids de 11 kilogrammes, diabétique depuis cinq jours, après avoir présenté un maximum de 36 grammes de sucre pour 12 d'urée excrétés en vingt-quatre heures, rendait les jours suivants :

Quantité d'urine de 24 h.	Poids du sucre de 24 h.	Poids d'urée de 24 h.	Rapport du sucre à 100 d'urée.
cent. cubes.	grammes.	grammes.	
500	18,9	9,6	196
400	16,9	9,08	184
450	7,02	8,4	83
450	10,6	13,2	80

Par ces chiffres, on voyait que la glycosurie était manifestement en décroissance, et il devenait bien probable qu'à partir de ce moment, la quantité de sucre excrétée ne ferait que

diminuer jusqu'à la mort. On mélangea alors (pendant un seul jour) aux aliments ingérés par l'animal 30 grammes de glycose. Voici, maintenant, les poids de sucre et d'urée excrétés en vingt-quatre heures, dès le lendemain de l'expérience :

Quantité d'urine de 24 h.	Poids du sucre de 24 h.	Poids d'urée de 24 h.	Rapport du sucre à 100 d'urée.
cent. cubes.	grammes.	grammes.	
700	42,14	18,76	224
550	23,8	13,2	180
400	18,2	8,8	207
475	21,8	13,6	160
600	14,7	23,4	62
450	traces	26,4	
250	0	19,5	
Mort.			

Ainsi, dès le lendemain de l'ingestion du sucre, la quantité de glycose dans l'urine fut telle, que l'on pouvait admettre qu'elle contenait déjà tout le sucre absorbé ; mais le fait le plus remarquable, c'est que la glycosurie se maintint les jours suivants à un chiffre très élevé L'urée ne subit qu'une légère augmentation immédiatement après l'ingestion du sucre et revint le deuxième jour au chiffre observé avant l'expérience ; mais le cinquième et le sixième jour, alors que la glycosurie cessait, le poids d'urée excrété augmenta beaucoup. Il y a donc quelque vraisemblance que l'ingestion de sucre amène une désassimilation plus grande des tissus et active les transformations des substances qui peuvent donner le sucre et l'urée.

Nous avons constaté, comme nos devanciers, la présence de l'acétone dans l'urine. La recherche de ce corps fut faite pendant quatre jours consécutifs chez un chien diabétique à un haut degré. 300 cent. cubes d'urine étaient additionnés de 15 cent. cubes d'acide sulfurique et distillés. Le produit de la distillation donnait très nettement la réaction de l'acétone en y ajoutant du nitro-prussiate de soude, mélangé à un peu de soude (réaction de Legal). En le traitant par une solution d'iode ioduré et lessive de soude, on obtenait un précipité abondant d'iodoforme (réaction de Leben). Le précipité était recueilli sur un filtre préalablement desséché sur l'acide sul-

furique et pesé; on obtenait le poids d'iodoforme en pesant une seconde fois le filtre de nouveau desséché sur l'acide sulfurique. Dans la première recherche, le poids d'iodoforme recueilli fut important, 0gr,150, si l'on s'en rapporte aux chiffres donnés par Taniguti et Salkowski [1], pour l'urine normale de l'homme (en moyenne 0gr,018 d'iodoforme pour 300 cent. cubes d'urine). Ce jour-là l'urine contenait 88gr,8 p. 1000 de sucre. Dans les autres recherches, le poids d'iodoforme obtenu fut beaucoup plus faible.

J'ai aussi extrait de l'urine de l'acide oxybutyrique, par les procédés décrits par Külz, Minkowski [2], Wolpe, etc., et reconnu sa nature au polarimètre. Je n'ai pas encore recherché ce corps dans le sang, mais il est évident qu'il doit s'y trouver, ainsi que M. Hugounenq [3] l'a annoncé pour le sang de l'homme diabétique.

La proportion de sucre dans le sang se montra très élevée dans toutes les expériences où l'on en fit le dosage. Les recherches que je poursuis actuellement pour évaluer comparativement la proportion de sucre du sang dans les différents points de l'appareil circulatoire feront l'objet d'un travail spécial.

Sur un chien mis à mort vers la fin de la maladie, alors que la glycosurie était très diminuée, la recherche du glycogène dans le foie donna un résultat négatif; cet organe contenait cependant 0gr,7 p. 100 de sucre. Je dois dire qu'il s'était écoulé environ dix minutes entre la section du bulbe et la cuisson du foie. L'absence du glycogène dans le foie et dans les muscles a du reste déjà été notée par von Mering.

De tous ces faits, il résulte que l'excrétion du sucre à la suite de l'extirpation du pancréas ne constitue pas une glycosurie passagère; c'est le diabète que l'on obtient, en tant que maladie bien déterminée. Un tel diabète est analogue à la

1. Salkowski, *Sur la détermination de l'acétone dans l'urine* (*Zeitschrift für physiologische Chemie de Hoppe. Seyler. XIV*, vol. V, 1890.

2. Minkowski, *Über das Vorkommen von Oxybuttersäure im Harne bei Diabetes mellitus* (*Centralblatt*, 1884 et *Arch. f. experim. Pat.*, t. XVIII).

3. Hugounenq, *De la présence de l'acide β oxybutyrique dans le sang diabétique* (*Soc. de biol.*, 1887).

forme que l'on décrit chez l'homme sous le nom de *diabète maigre* ou *diabète consomptif*.

IV. — Remarques sur la marche de la maladie créée par l'extirpation du pancréas

Nous avons dit qu'à la suite de l'extirpation du pancréas, le diabète se produisait constamment. Un autre fait, sur lequel il importe d'insister, c'est qu'à partir du moment où apparaît la glycosurie, la présence du sucre dans l'urine peut être constatée tous les jours, sans exception, jusqu'au moment où il disparaît, quelque temps avant la mort. Telle est la règle. Mais j'ai observé un fait exceptionnel que, pour son étrangeté, j'exposerai avec quelques détails. Il montre quelles difficultés on peut rencontrer dans l'explication des phénomènes observés à la suite de l'extirpation du pancréas. MM. von Mering et Minkowski n'ont pas, que je sache, fait d'observation semblable.

Chien griffon adulte, poids 13 kilog., opéré le 5 juillet 1890 pour la première fois (injection de paraffine dans le canal pancréatique et extirpation de la portion verticale de la glande). A la suite de cette opération, rien de spécial, pas de glycosurie. Vingt et un jours après (26 juillet) ablation totale du pancréas. La glande était très réduite de volume (des deux tiers) ; le corps du pancréas n'était pas plus gros que le petit doigt, très induré, ainsi que la tête ; la paraffine avait pénétré jusqu'à l'extrémité de la queue (la lumière du canal central en était pleine).

Après l'extirpation, la glycosurie se produisit comme normalement avec un maximum de 40gr,5 en vingt-quatre heures, le 9 août. Le 12 août il n'y avait plus de sucre dans l'urine, quoique l'animal ne parût pas être près de succomber. On l'observa régulièrement tous les jours pendant le reste du mois et les premiers jours de septembre ; on ne put pas un seul jour déceler la présence du sucre dans l'urine, sauf le 24 août (1gr,3 en vingt-quatre heures) et le 2 septembre (3gr,1). Pendant toute cette longue période remarquable par l'absence de la glycosurie, le poids d'urée excrétée par vingt-quatre heures fut très variable ; il atteignit certains jours un chiffre très élevé 32, 35 et 42 grammes. Il faut remarquer que, depuis le début de l'expérience, les conditions relatives à l'alimentation furent toujours les mêmes (nourriture mixte de pain et de viande). L'observation fut suspendue du 6 septembre au 22 septembre, par suite de mon absence du laboratoire. A mon retour, je constatai que la glycosurie avait repris : 50 grammes

de sucre p. 1000; elle se maintint aux environs de ce chiffre les jours suivants, et l'animal présenta les phénomènes ordinaires du diabète; il arriva à un état cachectique très prononcé : il devint d'une maigreur excessive, malgré l'extrême voracité avec laquelle il absorbait les aliments qu'on lui fournissait toujours à profusion; ses poils tombèrent. A la fin, il n'avait plus la force de se mouvoir. Il mourut le 24 octobre; à l'autopsie on constata qu'aucun fragment de pancréas n'avait été laissé dans l'abdomen.

Ainsi, chez cet animal, la glycosurie a été intermittente; elle s'est montrée aussitôt après l'opération et a cessé au bout de seize jours; pendant une longue période d'environ un mois, le sucre n'a pas paru dans les urines, puis le diabète a repris et a persisté jusqu'à la mort. Il semble logique d'attribuer à cette intermittence dans le diabète la survie si longue de l'animal. Il n'est mort en effet que trois mois après l'extirpation. C'est le seul fait de ce genre que j'aie observé jusqu'à présent et je n'ai pas encore pu le reproduire.

V. — Conditions expérimentales a réaliser pour obtenir le diabète

A la suite de l'extirpation du pancréas, le diabète peut ne pas se montrer, si les animaux doivent mourir quelques heures après l'opération. Dans mes premières expériences, les chiens ne survivaient que deux à trois jours; aussi chez quelques-uns j'ai vainement recherché le sucre dans l'urine; mais ces animaux avaient de la péritonite et de la gangrène du duodénum; ces expériences n'ont donc absolument aucune valeur pour l'étude de la question.

Il faut en second lieu, pour que le diabète se produise, que le pancréas soit extirpé; toute autre lésion de la glande est insuffisante pour amener la glycosurie. Ainsi, j'ai lié le canal excréteur, comme l'ont fait déjà Cl. Bernard, Pawlow[1], Arnozan et Vaillard[2], etc.; la glande s'est sclérosée, mais le diabète ne s'est pas montré. Par contre, il est apparu immédiate-

1. Pawlow, *Suite de la ligat. du cond. pancr. chez le lapin* (*Pflüger's Archiv*, XVI Bd, p. 123-178).

2. Arnozan et Vaillard, *Sclérose du pancréas déterminée chez le lapin par la ligat. du can. de Wirsung* (*Soc. de biol.*, octobre 1881).

ment après l'extirpation de la glande altérée. Comme le canal se reproduirait après la ligature, d'après Cl. Bernard, nous avons provoqué la destruction de la glande par d'autres méthodes. On sait que la plupart de nos expériences d'ablation du pancréas étaient précédées d'une injection de paraffine dans le canal de Wirsung. Cette première opération n'était pas faite seulement dans le but d'assurer la guérison à la suite de l'extirpation, mais bien aussi dans l'espoir que le diabète serait la conséquence de la destruction de la glande. Il n'en a pas été ainsi; jamais la glycosurie n'est apparue à la suite de l'injection de paraffine; il est vrai que le temps d'observation n'était peut-être pas suffisant, car les animaux subissaient l'extirpation peu de jours après l'injection. Cependant on remarquera, dans la dernière expérience relatée plus haut, que le pancréas ne fut enlevé que vingt et un jours après l'injection et qu'au bout de ce temps il était très altéré. A l'examen histologique on trouva en effet une sclérose fort avancée de l'organe : le tissu conjonctif enserrait les acini et étouffait les cellules; celles-ci cependant se montraient encore en plusieurs points très nettement avec leurs noyaux; leur activité, ne devait pas être complètement abolie et cela pourrait rendre compte de l'absence de la glycosurie. Il importe donc de laisser vivre les animaux une longue période de temps après l'injection de paraffine, avant d'affirmer que le diabète ne peut pas être obtenu par ce procédé.

Une dernière condition pour que le diabète se produise, c'est que l'extirpation soit *totale*. Si on laisse dans l'abdomen un fragment quelconque du pancréas, même très petit, si bien qu'on serait tenté de considérer l'extirpation comme complète, le diabète n'a pas lieu. Ce fait annoncé par von Mering et Minkowski est rigoureusement exact, d'après mes observations. Voici une expérience analogue à celles faites dans ce sens par les deux physiologistes allemands :

Chienne, dogue, adulte, poids 11 kilogrammes. Le 27 juin on ouvre l'abdomen par une incision sur la ligne blanche et on extirpe toute la portion verticale du pancréas L'animal ne présente rien de particulier à la suite de cette opération et guérit très vite. Le 11 juillet on ouvre le ventre de nouveau par une incision dans l'hypochondre droit et on ex-

tirpe toute la portion horizontale du pancréas, sauf l'extrémité de la queue, environ 2 centimètres, qu'on laisse dans l'abdomen en rapport avec la rate. Ce fragment est donc distant du duodénum de toute la longueur du pancréas. L'animal est soumis à une rigoureuse observation; pendant quinze jours on fait, chaque matin, la recherche du sucre dans l'urine; mais on ne peut en déceler aucune trace, sauf le 21 juillet où l'on en trouve la faible proportion de 3 grammes p. 1000. Le diabète n'était donc pas établi.

Pour savoir si l'absence de glycosurie tenait à la présence du fragment de pancréas laissé en place, il restait à en faire l'extirpation. Le 26 juillet à 3 heures, à l'aide d'une incision dans l'hypochondre gauche, la cavité abdominale fut ouverte une troisième fois et l'on arriva sur les vaisseaux spléniques. On trouva le morceau de glande très induré et adhérant fortement à l'artère et à la veine spléniques. Il fut néanmoins possible de l'enlever *sans léser ces vaisseaux*. Ce fragment pesait 6 grammes. L'examen histologique montra une sclérose très avancée; chaque acinus était entouré d'une zone épaisse de tissu conjonctif; néanmoins les cellules glandulaires ne paraissaient pas encore très altérées.

Le lendemain de l'opération, à 10 heures du matin, l'urine donnait avec la liqueur de Fehling la réaction très nette du sucre. A 2 heures, c'est-à-dire par conséquent vingt-trois heures après l'extirpation, la proportion de sucre dans l'urine était de 31^{gr},2 p. 1000. A partir de ce moment le diabète fut constitué, car l'animal rendit tous les jours une forte proportion de sucre, jusqu'à la veille de sa mort qui eut lieu le 3 août.

Il est difficile de comprendre qu'un fragment minime par rapport au volume total de la glande, et de plus très altéré, puisse fonctionnellement suppléer la glande entière. C'est cependant ce qu'il faut admettre d'après cette expérience. Remarquons toutefois que ce phénomène paradoxal se retrouve pour d'autres organes; ainsi, après l'extirpation du corps thyroïde, il paraît prouvé que la cachexie strumiprive ne se produit pas si on a laissé en place un morceau de la glande.

VI. — Causes du diabète produit par l'extirpation du pancréas

Il importe d'abord de rechercher si le diabète consécutif à l'ablation du pancréas est bien dû à l'absence de cette glande et s'il ne dépend pas de quelque autre cause indirecte, comme, par exemple, la lésion des nerfs et des vaisseaux, qui se trou-

vent dans le champ opératoire. En second lieu, s'il est prouvé que le diabète relève bien de la suppression d'une fonction du pancréas, quelle est cette fonction?

A. *Le diabète est dû à la suppression d'une fonction du pancréas.* — Dans une note présentée à la Société de biologie, MM. Arthaud et Butte [1] annoncent qu'ils ont obtenu la glycosurie en liant la plupart des branches du tronc cœliaque, sauf l'artère hépatique; ils auraient produit ainsi une dilatation du réseau vasculaire du foie et une suractivité de cet organe, d'où la glycosurie. La ligature des artères du pancréas pourrait donc amener un tel phénomène et la suppression d'une circulation collatérale importante, comme celle de cette glande devrait entrer en ligne de compte dans le déterminisme du diabète pancréatique expérimental. A la vérité, on constate chez beaucoup d'animaux, après l'extirpation du pancréas, la présence des pigments biliaires dans l'urine, ce qui pourrait être attribué à un trouble de la circulation hépatique. Mais ce phénomène est susceptible de bien d'autres interprétations (par exemple, l'inflammation du canal chodédoque, la compression de ce conduit par des adhérences), et puis, il cesse ordinairement au bout de peu de jours. Il est inutile de discuter bien longtemps pour faire ressortir le peu d'importance de la cause de la glycosurie invoquée par MM. Arthaud et Butte. Dans leur expérience, ils n'ont pu déceler la présence du sucre dans l'urine, pendant une longue période après l'opération de la ligature des branches du tronc cœliaque. Or cette absence de glycosurie est très importante à noter; car il est évident que si elle avait dû se produire à la suite de la congestion du foie, c'eût été immédiatement après l'opération et avant que la circulation collatérale n'eût rétabli le cours du sang dans le pancréas. Bien au contraire, cette glycosurie n'est apparue que trois mois après le début de l'expérience; encore était-elle peu importante. MM. Arthaud et Butte ont pu obtenir de la glycosurie à la suite de la ligature des branches du tronc cœliaque, mais non le diabète; or, c'est le diabète, en

1. Arthaud et Butte, *Sur le déterminisme du diabète pancréatique expérimental* (*Soc. de biol.*, février 1890).

tant que maladie mortelle, qui résulte de l'ablation du pancréas. Je ne veux pas dire pour cela que le foie n'intervient pas dans la production du diabète pancréatique expérimental, mais, si la fonction hépatique est en jeu, ce n'est pas pour les motifs allégués par les expérimentateurs précédents. Resterait-il quelques doutes, les expériences d'extirpation partielles suffiraient à les lever. On admettra bien que, lorsqu'on enlève toute la glande, sauf un fragment très petit, comme dans l'expérience relatée plus haut, la lésion que l'on produit soit équivalente à celle qui serait nécessaire pour l'ablation totale. Or le diabète ne se montre pas quand on laisse dans l'abdomen un fragment de l'organe, et il apparaît immédiatement après l'extirpation de ce fragment. C'est donc bien à l'ablation du pancréas, *comme cause directe*, qu'il faut attribuer ce diabète.

La même argumentation est applicable pour éliminer l'hypothèse que le diabète est dû à des lésions de plexus nerveux, voisins de la région où l'on opère. On a obtenu la glycosurie en pratiquant des lésions du plexus solaire (Lustig) [1]. Mais d'abord cette glycosurie n'est que passagère ; en second lieu, le plexus solaire n'est pas touché dans l'extirpation du pancréas ; enfin, si ce plexus était lésé, il le serait aussi bien dans les ablations partielles du pancréas que dans les extirpations totales. MM. von Mering et Minkowski ont déjà fait ressortir ces différents arguments.

Il ne peut y avoir aucun doute : le diabète consécutif à l'extirpation du pancréas est sous la dépendance immédiate de la suppression d'une fonction de cette glande. En réalité, l'idée de rapporter le diabète à la cessation ou à un trouble des fonctions pancréatiques, n'est pas neuve. Un certain nombre d'auteurs (Bouchardat, [2], Lancereaux, [3], Popper [4], Lapierre [5],

1. Lustig, *Arch. per le scienze med.*, vol. XIII, fasc. II, 1889.

2. Bouchardat, *De la glycosurie ou diabète sucré.* Paris 1883, p. 108 (*Annuaire de thérapeutique, Supplément* 1846).

3. Lancereaux, *Notes et réflexions à propos de deux cas de diabète sucré avec altération du pancréas* (*Bull. de l'Acad. de méd.* II[e] sér. t. VI, 1877, p. 1215).

4. Popper, *Das Verhältniss des Diabetis zu Pancreas leiden und Fettsucht* (*Œsterr. Zeitschrift f. prakt. Heilkunde*, XIV, 1868).

5. Lapierre, *Sur le diabète maigre dans ses rapports avec les altérations du pancréas* (*Th. de Paris*, 1879).

Baumel[1]), ont voulu voir un lien de causalité entre les lésions du pancréas observées à l'autopsie, dans certains cas, et le diabète. Mais jusqu'ici la confirmation expérimentale manquait à ces faits. Depuis, d'autres auteurs (Minkowski[2], Ackeren[3], etc.) ont fait ressortir les rapports que l'on observe entre le diabète et les affections du pancréas. M. Baumel (de Montpellier) a soutenu énergiquement que la cause du diabète est univoque et relève toujours et dans tous les cas d'une lésion pancréatique. Il a été beaucoup plus loin que ses devanciers dans cette voie en affirmant que toutes les formes du diabète (diabète gras, diabète maigre) dépendent d'une altération du pancréas « parfois macroscopique, souvent microscopique, d'autres fois simplement dynamique (actions nerveuses, circulation) ». Sans discuter ici l'opinion de M. Baumel, je ferai remarquer de nouveau que c'est la forme dite diabète maigre, que l'on obtient constamment par l'extirpation du pancréas.

B. *Quelle est la fonction du pancréas dont la suppression cause le diabète?* — Mes expériences ne me permettent pas encore de donner une explication. Je me bornerai pour le moment à éliminer, en m'appuyant sur l'expérimentation, un certain nombre de causes qui ont été invoquées à tort, et à indiquer quelques éléments du problème.

Le diabète n'est pas dû à l'absence du suc pancréatique dans l'intestin, cela ressort nettement des expériences. Les affirmations de certains auteurs sur ce point sont donc erronées; ainsi on trouve dans un ouvrage de Baumel : « C'est l'absence du ferment diastatique pancréatique dans le tube digestif, et peut-être dans le foie, qui explique la transformation incomplète des matières amylacées donnant lieu à l'excès de glycose dans l'organisme. »

1. BAUMEL, *Montp. méd.*, 1881, vol. I, p. 105; vol. II, p. 106; 1883, vol. I, p. 31 et 442; 1886, vol. I, p. 213. — *Maladies de l'appareil digestif.* Paris, 1888, t. I, p. 358; t. II, p. 164. — *Pancréas et diabète*, p. 39 du tirage à part, 1881-1882.

2. MINKOWSKI, *Diabetes mellitus und Pankreas affection, Vortrag gehalten in der Abtheilung für innere Medicin der 62-Versammlung deutscher Naturforscher und Aertzte zu Heidelberg.*

3. ACKEREN, *Ueber Zuckerausscheidung durch den Harn bei Pankreaserkrankungen* (*Berlin. klin. Wochenschr.*, 1889, nº 14).

De Dominicis attribue une importance très grande à l'absence du suc pancréatique dans l'intestin, pour l'explication du diabète, mais en invoquant des motifs bien différents de ceux qu'on vient de lire. Comme, dans la plupart de ses expériences, la glycosurie ne s'est montrée que très tard, il suppose qu'elle est due à la dénutrition et à la cachexie à laquelle sont condamnés les animaux par suite des transformations incomplètes des aliments dans le tube digestif. Mais, la glycosurie se produisant immédiatement après l'extirpation, sa théorie doit être rejetée. Si cet auteur n'a pas obtenu le diabète sucré dans ses expériences, ou ne l'a constaté que très longtemps après l'opération, c'est que probablement ses extirpations du pancréas n'ont pas été totales.

On ne peut pas non plus attribuer le diabète à la rétention dans le sang des ferments (*en nature*) normalement contenus dans le suc pancréatique, puisque la ligature du canal de Wirsung (et du canal accessoire), son obstruction avec de la paraffine, ne produisent pas la glycosurie.

Il s'agit donc d'une fonction indépendante de la sécrétion du suc pancréatique. *C'est par ses relations vasculaires* que la glande peut exercer cette fonction, et il n'y a pas à faire intervenir ses connexions avec l'intestin.

Quant à la nature de cette fonction, elle est encore si problématique que je ne ferai que mentionner les deux hypothèses principales que l'on peut chercher à vérifier par l'expérimentation. Elles diffèrent suivant l'idée que l'on se fait du diabète. Si l'on croit que le diabète est dû à un défaut de destruction du sucre qui continue à être sécrété comme à l'état normal, on peut supposer avec M. Lépine[1] que le pancréas déverse constamment dans les vaisseaux un ferment *glycolytique*, d'où l'hyperglycémie à la suite de l'extirpation de la glande. Si l'on admet au contraire, pour l'explication du diabète, une augmentation dans la production du sucre, on peut faire l'hypothèse suivante : l'hyperglycémie résulte de la transformation exagérée des substances formatrices de la gly-

1. Lépine, *Théorie nouvelle et traitement du diabète* (*Semaine médicale*, 21 mai 1890).

cose et de la désassimilation plus active des tissus. Ce trouble de la nutrition serait dû à la rétention, dans le sang ou dans quelque point de l'organisme, d'une substance nuisible (poison animal, ferment?) normalement détruite dans le pancréas; après l'ablation de cette glande cette substance s'accumulerait dans l'organisme et amènerait une perturbation profonde dans les échanges nutritifs au niveau des tissus.

a.) Pour vérifier la première hypothèse, M. Lépine [1] a fait quelques expériences intéressantes avec M. Barral [2]. On sait que le sucre se détruit très rapidement dans le sang extrait des vaisseaux (Cl. Bernard). M. Lépine attribue ce fait à la présence normale dans le sang d'un ferment. Ce ferment se trouverait surtout abondant dans la lymphe des chylifères et dans le sang de la veine porte. Pour le prouver, M. Lépine injecte dans le sang d'un chien rendu diabétique depuis la veille, par l'ablation du pancréas, 18 centimètres cubes de lymphe opalescente extraite par une fistule du canal thoracique d'un chien en digestion. L'analyse de l'urine heure par heure montre au bout de quelque temps une diminution considérable du sucre. Cette expérience n'a été faite qu'une seule fois, et on remarquera du reste qu'elle ne prouve en rien que le ferment supposé provienne du pancréas. Pour le démontrer, il faudrait, ainsi que le dit du reste lui-même M. Lépine, constater un résultat négatif en répétant l'expérience avec du chyle pris sur un animal privé depuis quelque temps de son pancréas. Or je ne sache pas, au moment où j'écris, que cette opération ait été faite.

b.) Pour rechercher la valeur de la seconde hypothèse, il est à désirer que des analyses très précises du sang soient faites chez des animaux diabétiques. C'est pourquoi je m'occupe actuellement de doser comparativement le sucre du sang dans les artères et dans les veines en différents points du corps, chez mes chiens diabétiques. En raison des difficultés inhérentes à ces recherches, on ne peut donner de conclusions

1. LÉPINE, *Sur la présence normale dans le chyle d'un ferment destructeur du sucre* (*Acad. des sc.*, 8 avril 1890, et *Semaine médicale*, 16 avril 1890, p. 135).
2. LÉPINE et BARRAL, *Sur le ferment glycolytique* (*Soc. des sc. méd. de Lyon*, 29 août 1890).

qu'en les basant sur un nombre considérable d'expériences. On comprendra donc que je réserve cette étude pour un autre mémoire. Mais si j'avais à choisir *a priori* entre les deux hypothèses, c'est à la seconde que je me rallierais de préférence; elle me paraît mieux en rapport avec la marche de la maladie et avec les résultats des expériences dans lesquelles on fit absorber du sucre à des animaux diabétiques. Ce qui me frappe le plus dans mes expériences, c'est l'amaigrissement excessivement rapide des animaux, la prompte atrophie des muscles et la disparition complète de la graisse. Cet amaigrissement pourrait, à la vérité, être attribué à un défaut de consommation du sucre par les tissus. Mais il est aussi vraisemblable d'en voir la cause dans une production exagérée du sucre au dépens des tissus, surtout quand on connaît la répartition de la matière glycogène, et quand on sait que le foie opère la transformation des matières albuminoïdes en glycose et que les graisses pourraient aussi subir cette transformation, d'après M. le professeur Seegen[1] de Vienne. Dans cette hypothèse les animaux emploieraient donc toutes leurs réserves alimentaires pour former du sucre. Mais, encore une fois, ce n'est là qu'une supposition qui n'est appuyée, jusqu'à présent, sur aucune expérience précise[2].

1. J. Seegen, *Ueber die Fähigkeit des Leber, Zucker aus Fett zu bilden* (*Arch. de Pflüger*, t. XXXIX, 1886).
La Glycogénie animale (trad. franç. de L. Hahn, 1890), pp. 138 et suiv., et p. 164.

2. Je n'ai encore réalisé aucune expérience d'alimentation par les corps gras chez les animaux diabétiques. Il y a là une difficulté technique à vaincre. C'est ce que je me propose de faire prochainement.

IV

NOTE SUR UN CAS D'ARTHRITE PURULENTE CONSÉCUTIVE A UNE PNEUMONIE

AVEC PRÉSENCE DU PNEUMOCOQUE DANS LE PUS

Par MM. L. **PICQUÉ** et A. **VEILLON**

Le nommé Gau... Gaston, âgé de 36 ans, entre le 4 juin 1890 à l'hôpital Lariboisière, salle A. Paré, lit nº 41, dans le service de M. le docteur Perier suppléé par M. le docteur Picqué.

Ce malade exerce la profession de comptable et n'a jamais eu de maladies dignes d'être notées. Le 7 avril, il a été atteint d'une pneumonie du côté droit accompagnée de symptômes généraux graves, d'adynamie, de delirium tremens.

Quatre jours après le début de cette pneumonie, le malade se plaint de douleurs dans le genou droit qui en même temps était augmenté de volume. Les jours suivants, la pneumonie se termine par résolution, mais les symptômes du côté de l'articulation du genou vont en s'aggravant. L'état général reste mauvais, le malade s'amaigrit, est tourmenté par une diarrhée presque continuelle; il a souvent des frissons, mais malheureusement on ne peut avoir de renseignements exacts sur sa température avant son entrée à l'hôpital, qui n'a lieu que le 4 juin.

A ce moment le malade a tous les symptômes d'une cachexie profonde, il est subdélirant et réagit à peine aux excitations extérieures. Sa température est peu élevée, 37°, 5.

On constate au membre inférieur droit une énorme tuméfaction du genou et de la partie postérieure de la jambe, la peau est un peu rouge et surtout œdématiée.

La palpation qui est douloureuse permet de reconnaître un épanchement articulaire considérable et une fluctuation profonde indiquant une collection purulente sous les masses musculaires du mollet.

Immédiatement, au moyen du bistouri, on fait des ouvertures multiples au niveau de l'articulation et de la face postéro-interne de la jambe. Au moyen de pipettes stérilisées, on recueille avec pureté le

pus d'apparence phlegmoneuse qui s'écoule en abondance de ces ouvertures. Après l'évacuation de la cavité articulaire, on constate que les ligaments détruits permettent des mouvements anormaux; les os dénudés font percevoir à la palpation une sorte de crépitation. La vaste collection purulente située entre les jumeaux et le soléaire communique avec l'articulation.

Après avoir fait des lavages antiseptiques on place des drains.

Les jours suivants, l'état général reste mauvais, la température s'élève jusqu'à 40°, la prostration est de plus en plus grande et le malade meurt dans l'adynamie le 9 juin.

L'*autopsie* est faite vingt-six heures après la mort.

La *plèvre* et le *poumon gauche* paraissent sains.

A droite la *plèvre* est enflammée, recouvertes de fausses membranes résistantes et cloisonnées entre elles, de façon à circonscrire de petites cavités remplies de liquide séro-purulent.

Le *poumon droit* diminué de volume est le siège d'une congestion intense ; le lobe inférieur, atélectasié, ne crépite plus ; des fragments détachés tombent au fond de l'eau.

Le *péricarde* contient quelques cuillerées de liquide citrin et ne présente pas de lésion.

Le *cœur* est flasque, il contient quelques caillots fibrineux, les valvules sont saines ; les parois ventriculaires sont diminuées d'épaisseur, le tissu musculaire est pâle, couleur feuille morte et légèrement graisseux.

Le *foie* un peu volumineux pèse 2270 grammes; il présente une teinte jaune uniforme et un aspect luisant; il n'y a pas de dégénérescence amyloïde.

La *rate* est volumineuse et diffluente.

Le *rein droit* pèse 140 grammes, le *rein gauche* 151 grammes. Leur capsule n'est pas adhérente, la substance corticale semble diminuée d'épaisseur, elle est jaune pâle.

Les *méninges* et le *cerveau* n'offrent rien de particulier.

L'examen de l'*articulation* malade permet de constater des lésions profondes et considérables. Les ligaments, détruits en partie, permettent des mouvements anormaux étendus. Le cul-de-sac sous-tricipital est transformé en une membrane pyogénique couverte d'un exsudat purulent et sanieux. En arrière la synoviale enflammée a été rompue, et on trouve une fusée purulente, remontant le long de l'artère fémorale, jusqu'à 15 centimètres environ au-dessus de l'interligne articulaire. Une deuxième fusée, considérable, a disséqué inférieurement les muscles du mollet.

Les surfaces osseuses (fémur, tibia, rotule) sont complètement dénudées; les cartilages articulaires ont disparu et le périoste est lui-même détruit à la partie inférieure de la diaphyse fémorale.

La moelle osseuse paraît saine.

Le pus, recueilli avec pureté sur le malade vivant, au moment même de l'incision des collections purulentes, fut examiné au microscope, ensemencé sur différents milieux de culture et inoculé à des animaux.

Examen microscopique. — Dans une gouttelette de pus, étendu sur des lamelles et coloré par une solution hydro-alcoolique de violet de gentiane, on reconnaît l'existence de nombreux micro-organismes. Ils sont constitués par un petit diplocoque, elliptique, ovoïde, ayant à peu près la forme d'un grain de blé. Quelques-uns sont un peu plus allongés et ont une extrémité légèrement effilée.

Ils sont presque tous accouplés deux par deux; en certains points on aperçoit des chaînettes composées de trois éléments nettement ovoïdes. Ils sont bien colorés et semblent entourés d'une capsule; celle-ci devient très apparente lorsqu'on traite les lamelles par l'acide acétique, ou lorsque, après avoir coloré dans le liquide d'Ehrlich, on décolore rapidement par l'alcool. Les microbes apparaissent alors en violet foncé, et la capsule en violet clair se montre nettement limitée par un bord. Chaque diplocoque est entouré par la même capsule. Ces microbes restent colorés quand on les traite par la méthode de Gram.

Malgré l'examen microscopique de nombreuses préparations, nous n'avons pas pu trouver d'autres microbes morphologiquement différents.

Cultures. — Au moyen de ce pus, nous avons fait des ensemencements sur des plaques de gélatine, sur des plaques d'agar, en strie et en piqûre, dans des tubes de gélatine et de gélose et enfin dans du bouillon liquide.

Les *plaques de gélatine* laissées à la température du laboratoire (18° à 20°) sont restées stériles.

Les *plaques de gélose* placées à l'étuve à 35° étaient peuplées dès le lendemain de nombreuses colonies. Ces colonies, toutes semblables entre elles, avaient les caractères suivants : formées de petites taches blanchâtres, opalines, presque transparentes. elles avaient, vues au microscope, à un faible grossissement, un aspect granuleux, jaunâtre, et étaient limitées par un bord net. Comme nous l'avons dit, toutes ces colonies

étaient semblables et étaient formées par le même microbe que nous décrirons plus loin.

Les *tubes de gélatine*, ensemencés avec le même pus et laissés à la température du laboratoire sont restés stériles; sur aucun d'eux nous n'avons pu constater un développement quelconque.

Les *tubes de gélose*, ensemencés par strie et mis à l'étuve à 35°, ont tous montré un abondant développement d'un même organisme. Sur la surface de l'agar, on voyait de petits points, transparents, opalins, sorte de gouttelettes à peine visibles formant une couche très mince. Au bout de deux jours, le développement était arrêté et dans tous les tubes la culture est toujours restée discrète.

Le *bouillon* placé à l'étuve était troublé dès le lendemain, et contenait le même microbe.

Morphologie. — Dans toutes ces cultures, nous avons retrouvé des diplocoques rappelant ceux que nous avait déjà montré l'examen direct du pus; cependant les éléments en étaient un peu plus longs, plus élancés, en forme de grains d'orge. On voyait des chaînettes de trois à quatre éléments, dans certains cas ils présentaient une capsule. Ils restaient colorés par la méthode de Gram.

Toutes nos cultures contenaient exclusivement ce même organisme.

Inoculation. — Deux souris, inoculées à la base de la queue avec une goutte de culture, sont mortes au bout de trois jours. Leur sang contenait une énorme quantité d'un organisme, encapsulé, semblable à celui trouvé dans le pus.

Deux souris, inoculées directement avec le pus, sont mortes avec les mêmes lésions.

Ainsi le pus recueilli avec soin au moment[1] de l'ouverture de l'articulation contenait à l'état de *pureté* un diplocoque

1. Après les ouvertures multiples faites pour évacuer le pus de l'articulation de notre malade, il s'est fait, malgré les lavages antiseptiques, des contaminations secondaires, car le pus examiné *deux jours* après l'arthrotomie contenait quelques staphylocoques et des bacilles du pus bleu, mais, nous le répétons, ces bactéries n'ont apparu dans le pus qu'après l'ouverture de l'articulation.

encapsulé, qui, par sa morphologie, par ses réactions à l'égard des matières colorantes, par ses caractères dans les cultures sur différents milieux et enfin par ses *propriétés pathogènes*, peut être identifié au *pneumocoque* de *Talamon-Fränkel*.

Dans ce cas, le pneumocoque n'était pas associé aux microbes ordinaires de la suppuration, car les plaques ensemencées avec le pus ont montré la présence exclusive de cet organisme, et d'autre part les ensemencements faits sur gélatine laissés à 18°-20° sont restés stériles, ce qui n'aurait pas eu lieu si le pus eût contenu des streptocoques ou des staphylocoques, qui se développent à cette température insuffisante pour le pneumocoque.

En résumé, on voit donc qu'il s'agit ici d'une véritable arthrite pneumonique due au pneumocoque de Talamon-Fränkel.

Les manifestations articulaires survenant dans le cours de la pneumonie ont été observées depuis longtemps par Chomel, Parise, Andral, qui les attribuaient au rhumatisme : Grisolle fit remarquer que ces arthrites avaient une marche et une allure spéciale, il les comparait plus justement aux arthrites de la pyohémie.

Lorsque les progrès de la bactériologie eurent démontré que la pneumonie était causée par un microbe, on ne tarda pas à rechercher ce même organisme dans les complications de cette maladie.

Dès 1884, Schuller[1] décrivait des organismes dans le pus des arthrites pneumoniques, mais on ne sait s'il s'agissait du pneumocoque, car il ne faisait pas de cultures et se contentait de l'examen microscopique. Il en est de même des observations de Maragliano[2].

Des examens plus complets ont été faits par Foa et Bordoni-Uffreduzzi[3].

En 1888, Weichselbaum[4] a étudié avec grand soin un

1. Schuller, *Berliner klinische Wochenschrift*, 1884.
2. Maragliano. *Riforma medica*, 1887.
3. Foa und Bordoni-Uffreduzzi, *Zeitschrift fur Hygiene*, Band IV, 1888.
4. Weichselbaum, *Ueber seltene Lokalisationen des Pneumonischen Virus* (*Wiener klin. Wochenschr.*, 1888, nos 28-32).

cas de pleuro-pneumonie compliquée d'arthrite suppurée de l'épaule droite causée par le pneumocoque. De même Monti [1] a démontré la présence exclusive de cet organisme dans le pus de l'articulation métacarpo-phalangienne d'un malade atteint de pneumonie double et d'endocardite. Belfanti [2] a aussi rencontré dans un cas ce microbe à l'état de pureté.

Tout récemment Ortmann et Samter [3] ont observé le pneumocoque seul dans le pus d'une arthrite purulente de l'épaule chez un malade atteint de pneumonie et de pleurésie. Gabbi et Puritz [4] ont observé une périarthrite à pneumocoque, mais dans ce cas l'articulation était saine.

Enfin Gabbi [5] a réussi à produire chez le lapin des arthrites purulentes en injectant dans une articulation une culture pure de pneumocoque; il réussit aussi en injectant des cultures atténuées sous la peau d'un lapin dont il avait irrité une articulation au moyen de l'essence de térébenthine.

Dans notre observation il faut remarquer que les lésions imputables au seul pneumocoque ont été considérables, car l'articulation complètement détruite s'était effondrée, et des fusées purulentes avaient envahi tout le mollet. La gravité insolite de cette arthrite à pneumocoque est sans doute due à l'état antérieur du malade qui était alcoolique, et surtout à l'absence d'intervention en temps opportun, car le malade dont l'arthrite avait débuté le 10 avril est seulement entré à l'hôpital le 4 juin, c'est-à-dire presque deux mois après le début de sa maladie.

1. Monti, *Sull'eziologia del reumatismo articolare acuto* (*Riforma medica*, 1889, Marzo).
2. Belfanti, *Sopra una localizzazione del diplococco del Fränkel* (*Gazetta degli Opistali*, 1889, n° 16).
3. Ortmann und Samter, *Beitrag. zur Lokalisation des Diploc. pneumoniæ* (*Virchow's Archiv*, Bd CXX, 1890, Heft 1).
4. Gabbi und Puritz, *Beitrag. zur Lehre der seltenen Lokalisationen des Virus pneumoniæ* (*Centralblatt für Bacteriologie und Parasitenkunde*, Bd VIII, n° 5, 1890).
5. Gabbi, *Sull'artrite sperimentale da Virus pneumonico* (*Sperimentale*. Maggio 1889).

V

SUR UN CAS DE PARALYSIE CONJUGUÉE DE LA SIXIEME PAIRE

PAR MM.

Paul BLOCQ et **Georges GUINON**

Chef des travaux anatomiques de la clinique des maladies nerveuses. — Chef de clinique.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR CHARCOT.)

On sait que la paralysie de la sixième paire avec déviation conjuguée est caractérisée par ce fait que la paralysie ne reste pas bornée au muscle droit externe du côté atteint, mais gagne simultanément le muscle droit interne de l'autre côté.

Des faits de cet ordre ont été tout d'abord rapportés par M. Millard [1], puis par Gubler [2] et Foville [3], et leur interprétation a été discutée à la suite de nouvelles observations de MM. Desnos [4], Feréol [5] et Hallopeau [6].

Mais cette forme clinique de la paralysie de ce nerf a été surtout parfaitement étudiée par M. Graux [7], tant au point de vue clinique qu'au point de vue anatomique et physiologique. Aussi les conclusions de son travail, qui, à l'époque de sa

1. Millard, *Bulletin de la Société anatomique*, 1856.
2. Gubler, *Gazette hebdomadaire*, 1858.
3. Foville, *Bulletin de la Société anatomique*, 1858.
4. Desnos, *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, 1873.
5. Feréol, *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, 1873.
6. Hallopeau, *Archives de physiologie*, 1876.
7. Graux, *De la paralysie du moteur oculaire externe avec déviation conjuguée*. Th. Paris, 1878.

publication, ne reposait encore que sur un très petit nombre de faits, ont-elles été confirmées depuis.

L'observation que nous allons rapporter constitue une nouvelle preuve à l'appui de cette localisation mésencéphalique.

Les conclusions du mémoire de Graux sont : qu'il existe sur le plancher du quatrième ventricule une région très limitée (*eminentia teres*, noyau de la sixième paire) dont les altérations pathologiques se traduisent par un symptôme caractéristique : la paralysie du muscle droit externe d'un œil avec inaction conjuguée du muscle droit interne de l'autre œil.

Ce symptôme permet d'affirmer de la façon la plus précise que le noyau de la sixième paire est intéressé, car la paralysie du droit interne de l'œil sain ne s'observe pas dans les paralysies périphériques de la sixième paire. Dans ce dernier cas, on observe, au contraire, un strabisme interne dû à une déviation spasmodique de l'œil sain (Parinaud)[1].

Ces faits s'interprètent en supposant que le noyau d'origine de la sixième paire ne fournit pas seulement le nerf moteur oculaire externe destiné au muscle droit externe du même côté, mais encore un filet au muscle droit interne de l'autre côté ; ce même muscle droit interne recevant cependant une seconde innervation du nerf moteur oculaire commun.

Les examens microscopiques ont montré qu'à des faits cliniques ainsi caractérisés correspondaient, en effet, des lésions du noyau du moteur oculaire externe. Toutefois, la démonstration anatomique de l'anastomose supposée du noyau du moteur oculaire externe d'un côté avec le noyau du moteur oculaire interne de l'autre côté n'a été formellement constatée que chez certains animaux.

Les observations de cet ordre suivies d'autopsie sont encore très rares, aussi nous a-t-il semblé intéressant de

1. PARINAUD, *Spasme et paralysie des muscles de l'œil* (*Gaz. heb. de méd. et de chir.* 1877, n° 16, p. 727). PARINAUD et GEORGES GUINON, *Note sur un cas de paralysie du moteur oculaire externe et du facial avec atteinte de l'orbiculaire des paupières, compliquée d'hémiplégie du même côté.* (*Nouvelle Icon. de la Salpêtrière*, 1890, n° 5, p. 223).

relater la suivante, qui a été recueillie dans le service de notre maître M. le professeur Charcot. Elle est tout à fait analogue à l'observation VI (personnelle) du mémoire de Graux. Si elle en diffère sur quelques points peu importants au point de vue clinique, elle lui correspond exactement au point de vue anatomique. Aussi la complète-t-elle heureusement quant à l'examen histologique[1], cet examen n'ayant pas été fait par l'auteur que nous citons.

Un cas analogue a été également publié par MM. Hughes Bennet et Thomas Savill[2]. Ils ont pu faire l'autopsie de leur malade et ont trouvé une lésion du noyau de la sixième paire. Il s'agit dans ce cas d'une femme de 67 ans, domestique, qui entra à Paddington Infirmary en octobre 1887. Elle avait depuis deux mois une monoplégie brachiale gauche qui était survenue brusquement pendant la nuit. La malade resta ainsi pendant deux mois, puis un matin elle se réveilla avec la tête et les yeux tournés à droite, ne pouvant pas regarder devant elle. Les plus grands efforts pouvaient à peine ramener les yeux, le gauche surtout, jusqu'à la ligne médiane. Mais les mouvements en dedans de l'œil droit étaient conservés pour la convergence. La tête était fortement déviée vers la droite par une contraction spasmodique du sterno-mastoïdien gauche. La malade mourut un mois après son entrée à l'hôpital, et à l'autopsie on trouva, d'une part, à la partie supérieure de la circonvolution frontale ascendante droite, un premier foyer de ramollissement et, d'autre part, dans la protubérance, au niveau du noyau d'origine de la sixième paire, un second foyer de ramollissement, petit et très limité, au point qu'il n'intéressait nullement les parties voisines, telles que les fibres du facial.

L'observation de MM. Bennett et Savill est fort intéressante au point de vue des localisations cérébrales et bulbo-protubérantielles. Dans celle que nous donnons plus bas, il existait

1. Les préparations histologiques ont été présentées à la Société anatomique, séance du 5 décembre 1890.

2. Hughes Bennet et Thomas Savill, *A case of permanent conjugate deviation of the eyes and head, the result of a lesion limited to the sixth nucleus, with remarks on associated lateral movements of the eyeballs, and rotation of the head and neck* (Brain, vol. XLV, july 1889).

aussi une paralysie, mais nullement d'origine cérébrale. Bien que la lésion ne soit pas la même dans sa nature, que dans le cas précédent, on peut dire cependant que les deux faits cliniques sont à peu près identiques.

OBSERVATION. — *Paralysie conjuguée de la sixième paire droite. — Hémiplégie gauche sans participation de la face. — Vertiges. — Sensations d'entraînement à gauche. — Mort. — Autopsie. — Tubercules de l'étage inférieur du lobe droit de la protubérance englobant le noyau de la sixième paire.*

Le nommé Noir..., Paul, âgé de 62 ans, typographe, entre à l'hospice de la Salpêtrière, service de la clinique des maladies du système nerveux, au mois de janvier 1890.

Ses *antécédents héréditaires*, du côté paternel aussi bien que du côté maternel, ne présentent rien d'intéressant, en remontant à deux générations, au delà desquelles le malade ne connaît plus personne. Tous les membres de la famille sont morts à un âge avancé.

Il a eu cinq frères et sœurs, plus jeunes que lui, morts en bas âge. Un de ses frères, qui exerçait le métier de corroyeur, est mort d'un coup reçu dans une rixe. Il était alcoolique.

Les *antécédents personnels* ne décèlent rien de particulier dans l'enfance. Dans sa jeunesse, il a eu deux chaudepisses. Il a été huit ans soldat et a fait la campagne de Crimée, pendant laquelle il a beaucoup souffert, dormant pendant quatorze mois sans se déshabiller, mais n'a pas été blessé.

Rentré dans ses foyers il commença à travailler comme typographe à l'imprimerie Dupont, à Clichy. Il y resta jusqu'à son entrée à la Salpêtrière.

A la fin de l'année 1888, à la suite de la perte de sa place et d'embarras d'argent, il éprouva un grand chagrin.

C'est au commencement de l'année 1889 qu'il s'est aperçu d'une faiblesse de la jambe gauche, qui alla en augmentant jusqu'au mois de juin et s'étendit graduellement au membre supérieur du même côté.

Au mois de juin se déclarent des douleurs au niveau de l'épaule droite, douleurs térébrantes, qui envahissent progressivement les espaces intercostaux du même côté et se portent plus tard au côté gauche, où elles restent localisées jusqu'à la fin de 1889. A cette époque, vers les mois de septembre et octobre, le malade affirme avoir été complètement anesthésique de tout le côté gauche.

Déjà en janvier 1889 il commença à se sentir entraîné vers la gauche, au point qu'un de ses camarades, le plaisantant, lui disait souvent qu'il serait atteint d'ataxie locomotrice.

A partir de juin et surtout de septembre 1889, les douleurs locali-

sées à gauche étaient surtout prononcées à la cuisse et à la jambe. Elles étaient devenues nettement lancinantes et s'accompagnaient de douleurs en demi-ceinture à gauche.

Depuis le mois de septembre le malade s'aperçut d'une notable diminution du pouvoir sexuel, qui, à partir de décembre, est devenue une impuissance complète. Il faut remarquer que le malade, marié à une femme beaucoup plus jeune que lui (38 ans), avait des coïts fréquents, jusqu'à trois fois par semaine.

Vers la même époque il affirme avoir commencé à sentir « comme du coton » sous son pied gauche. Cette sensation a disparu vers la fin de janvier, une dizaine de jours après l'institution du traitement mercuriel, commencé peu de temps après l'entrée à l'hôpital.

Constipation opiniâtre depuis le mois de juillet; il lui arrivait assez fréquemment de rester huit à dix jours sans aller à la garde-robe.

Dès le mois de décembre 1889, il commença à souffrir de vertiges, dus peut-être à la diplopie qui existait déjà à cette époque, mais qu'il ne savait encore discerner. Il s'arrêtait court dans la rue, donnait du pied dans les becs de gaz, se cognait aux personnes qu'il rencontrait sur son chemin. Souvent il allait à la rencontre des personnes qu'il croyait droit devant lui et qui en réalité étaient à sa droite. Il se jetait toujours du côté gauche pour ne point tomber sur ces personnes imaginaires.

Pendant toute cette période, il continua son métier de correcteur à l'imprimerie Dupont, sans gêne aucune. C'est ainsi qu'il travaillait encore le 11 janvier au soir, sans s'être aperçu de sa diplopie, qui ne fut décelée qu'à l'examen ophthalmologique pratiqué le 13 janvier par M. le docteur Parinaud.

Pas d'alcoolisme; pas de syphilis; pas de saturnisme.

État actuel. — *Couché*, aussi bien dans la journée pour calmer les vertiges que pendant la nuit, le malade ne ressent ni sensation vertigineuse, ni sensation d'entraînement vers la gauche. Il peut occuper dans le lit toutes les positions possibles. Mais dès qu'il s'assied sur son lit, les vertiges apparaissent, pour continuer ensuite tout le temps qu'il n'est pas dans la position horizontale.

Se met-il debout ou marche-t-il, le vertige est immédiatement accompagné d'une sensation d'entraînement vers la gauche. Il disparaît complètement lorsque le malade, appuyé au bras de quelqu'un, se met à courir; ils redeviennent aussi violents qu'auparavant dès qu'il commence à marcher du pas ordinaire.

Assis, il commence par se caler sur le côté gauche (dernier vestige de la sensation d'entraînement à gauche qui disparaît). Puis, si son attention n'est pas attirée sur un objet spécial, il prend immédiatement la position de la tête et des yeux nécessaire pour réunir au même point les deux images d'un objet quelconque qu'il prend comme point de fixation et qu'il ne cesse de regarder. Rien d'autre n'est ressenti par

le malade assis, quand la sensation de vertige qu'il éprouve toujours est ainsi à peu près corrigée.

Pour passer de la position assise à la position debout, il commence par corriger sa diplopie par le procédé ci-dessus indiqué, puis se relève, soit en un temps d'une façon à peu près normale, soit en deux temps en s'appuyant fortement sur le côté droit et en inclinant le corps vers le même côté, et cela non pas pour résister à l'entraînement vers la gauche, mais par suite de la faiblesse réelle du membre inférieur gauche.

Debout, à condition qu'on ne prolonge pas trop longtemps cette situation, il n'éprouve pas d'entraînement vers la gauche, mais son vertige diplopique persiste toujours et le malade tâche de le corriger comme nous l'avons indiqué plus haut.

En marche, c'est alors que l'entraînement vers la gauche se fait sentir le plus vivement, le vertige existant toujours. S'il veut s'avancer, il porte d'abord ses mains en avant pour éviter de se cogner contre les objets environnants dont il ne se rend pas bien compte de la position. Puis, une fois parti, il est progressivement entraîné vers la gauche et, son vertige aidant, il tomberait par terre s'il ne se trouvait auprès de lui quelqu'un pour le retenir. La tête et les yeux sont toujours dans la même position que lorsque le malade est assis.

Les yeux fermés, rien de spécial à noter quaud il est assis. Debout, légère oscillation du corps, quelquefois chute en arrière. Le malade incline son corps à droite : non pas qu'il se sente entraîné à gauche, mais parce qu'il sait que son côté gauche est plus faible et qu'il craint d'être mal soutenu de ce côté.

Hémiplégie gauche sans participation de la face. — L'affaiblissement de la face musculaire est très net de ce côté pour le bras et pour la jambe; la résistance aux mouvements passifs dans tous les sens est notablement diminuée. Il n'existe pas de trace de contracture.

Cette faiblesse était bien connue du malade, qui s'était aperçu depuis longtemps qu'il traînait un peu la jambe gauche.

Pas d'atrophie musculaire.

Pas de tremblement spontané, ni intentionnel.

Les réflexes rotuliens sont exagérés à gauche, sans trépidation spinale, très affaiblis à droite. Les réflexes tendineux des membres supérieurs sont normaux.

La sensibilité au contact, à la douleur et à la température est intacte sur tout le corps. L'ouïe, l'odorat et le goût sont également normaux.

Il existe un certain trouble de la parole consistant en ce qu'il mange toujours une partie de ses syllabes. Ce trouble augmenta dans la suite, surtout dans les derniers jours de la vie. Pas de scansion ni de tremblement véritables de la parole.

La mémoire est considérablement affaiblie, mais l'intelligence est

restée intacte. Jamais on n'a constaté ni délire ni pertes de connaissance.

L'urine est normale comme quantité et comme qualité. Pas de troubles vésicaux.

Constipation habituelle. Le sphincter fonctionne normalement.

Rien dans les poumons; rien au cœur. Nous n'avons pas fait d'examen précis au sujet du pouls pendant la première période de la maladie. En tous cas, on peut affirmer qu'il n'y avait point de tachycardie.

L'état général est bon; l'appétit conservé. Le sommeil est très agité, entrecoupé par des cris, des gémissements dont il ne se souvient pas au réveil.

L'examen des yeux a été pratiqué à plusieurs reprises par M. Parinaud, qui avait envoyé ce malade à la Salpêtrière après l'avoir vu à sa clinique particulière, au commencement de janvier 1890. A cette époque il constatait déjà que le malade avait une certaine tendance à tenir la tête déviée à gauche. L'état des yeux était le suivant : le droit externe de l'œil droit et le droit interne de l'œil gauche n'exécutaient aucun mouvement quand on sollicitait le regard à droite. Donc : *paralysie conjuguée de la 6e paire droite.* Mais le droit interne de l'œil gauche se contractait pour la convergence. Les autres mouvements s'exécutaient normalement. Diplopie homonyme dans la moitié droite du champ visuel, ne dépassant pas la ligne médiane. Pupilles régissant aux excitations lumineuses. Pas de lésions du fond de l'œil. Acuité visuelle normale.

Le 19 février le malade est de nouveau examiné par M. Parinaud. On constate un léger strabisme convergent. L'examen des yeux montre que la *paralysie conjuguée de la 6e paire*, primitivement limitée au côté droit, est actuellement *double*. Toutefois, le défaut de mouvement est moins complet à gauche qu'à droite, où la paralysie est absolue. La diplopie existe dans toute l'étendue du champ visuel. Au résumé, dans l'état actuel le malade a une paralysie des mouvements horizontaux, dans les déplacements du regard à gauche et à droite avec conservation des mouvements de la convergence, de l'élévation et de l'abaissement. Pas de ptosis. L'iris et l'accommodation ne sont pas intéressés. L'acuité visuelle ne s'est pas modifiée.

Traitement. — Au début on mit le malade au traitement antisyphilitique, bien qu'il nie avoir eu la vérole, par mesure de précaution. Pendant trois semaines on lui fait des frictions mercurielles et on administre l'iodure de potassium à la dose de 3, puis de 6 grammes par jour. Loin de constater une amélioration, on vit tous les symptômes s'aggraver, sauf peut-être les vertiges, qui diminuèrent momentanément un peu.

Plus tard on lui donna jusqu'à 6 grammes par jour de bromure de potassium. On lui fit des applications répétées de pointes de feu le long de la nuque. Mais tout cela resta sans résultat.

Histoire de l'accident terminal. — Le 27 février, le malade commence à ne plus pouvoir se lever à cause de l'augmentation du vertige et d'une sorte de dérobement de la jambe gauche. Il souffre de violents maux de tête.

Le 28, il est au lit et ne peut plus en bouger. Il répond aux questions, mais en bredouillant de plus en plus.

Il existe un certain degré de congestion pulmonaire à la base du poumon gauche. Les mouvements respiratoires sont très accélérés (vingt-trois à la minute).

Pouls = 150.

Le 2 mars, la congestion a envahi tout le poumon gauche et la base du poumon droit. Le malade ne peut plus retenir ses urines ni ses matières fécales. Il répond néanmoins, mais d'une façon à peine intelligible.

Le regard est vague; les yeux sont à peu près immobiles, le gauche au milieu, le droit complètement dans l'angle interne.

A partir de ce jour, sauf un jour de répit (4 mars), les phénomènes vont en s'aggravant. Enfin la mort survient le 8 mars à 5 heures et demie du matin.

Autopsie. — Le *cerveau* et le *cervelet* ne présentent aucune altération, non plus que les méninges qui les recouvrent. Les artères de la base sont légèrement athéromateuses.

Les *pédoncules* cérébraux sont normaux.

La *protubérance* annulaire est très nettement asymétrique; sa moitié droite est plus volumineuse, plus large, plus aplatie que la moitié gauche.

L'apparence antérieure du *bulbe* (pyramides, tubercules, quadrijumeaux) est normale, et les lésions n'apparaissent qu'au niveau du *plancher du quatrième ventricule.*

Dans sa moitié supérieure cette région est asymétrique : le côté droit est plus large, plus ferme au palper, et plus élevé que le côté gauche. On y remarque, empiétant sur la ligne médiane (voir fig. 8) et la repoussant à gauche à un centimètre environ au-dessous de l'aqueduc de Sylvius, une sorte de nodule saillant. Celui-ci a une coloration brunâtre qui paraît due à l'hypérémie de la substance épendymaire, plutôt qu'à un foyer. Il s'agit incontestablement d'un néoplasme qui se voit par transparence, La base de cette élevure est circonscrite par des petits vaisseaux injectés. Une coupe, pratiquée au niveau de la partie supérieure de ce nodule, montre qu'il correspond en réalité à un néoplasme (voir fig. 9) situé dans le lobe droit de la protubérance, beaucoup plus près de la face ventriculaire de la protubérance, que de sa face postéro-supérieure. On aperçoit, uni au premier nodule que nous venons de citer, un autre noyau qui lui est tangent. L'un et l'autre sont constitués par une substance grisâtre dont le centre est plus ou moins analogue à du mastic et forme un noyau central à bords irréguliers. Le

nodule le plus superficiel a le volume d'une noisette, le second est plus petit, et gros comme un noyau de cerise. Ils paraissent dépourvus de membrane d'enveloppe, et leurs contours sont très réguliers, et presque circulaires.

Examen histologique. — Nous avons prélevé, pour cet examen, le bulbe tout entier, la protubérance et les pédoncules cérébraux, ainsi que le chiasma des nerfs optiques.

1° *Examen à l'état frais.* — Quelques débris de la matière caséiforme du plus gros des deux néoplasmes ont été écrasés entre deux lamelles et traités par les méthodes habituelles pour la recherche des bacilles de la tuberculose. Nous en avons trouvé un certain nombre, faciles à distinguer.

2° *Examen des pièces durcies.* — *a.* Une mince tranche du bulbe,

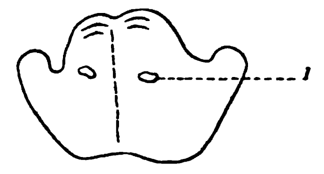


Fig. 1.

1. Olives.

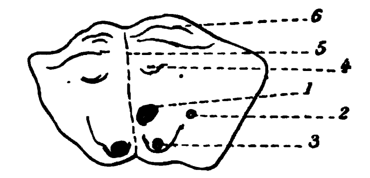


Fig. 2.

1. Tubercule.
2. Noyau du facial.
3. Noyau du moteur oculaire externe.
4. Pyramide.
5. Raphé médian.
6. Fibres transversales.

prise au niveau de la coupe faite pour l'examen macroscopique, a été durcie dans l'alcool absolu : le reste de la pièce a été mis dans la liqueur de Müller et le durcissement complété par la celloïdine et l'alcool.

La portion conservée dans l'alcool nous a fourni des coupes pour la recherche des bacilles, et pour l'étude de la composition du néoplasme. Dans la plupart des préparations, nous avons constaté la présence de bacilles de la tuberculose se trouvant le plus souvent au sein de cellules géantes, très abondantes dans le tubercule, et sur la description desquelles nous aurons à revenir.

c. Les pièces durcies dans la liqueur de Müller ont été traitées par le picro-carmin, par la méthode de Weigert et par la méthode de Pall.

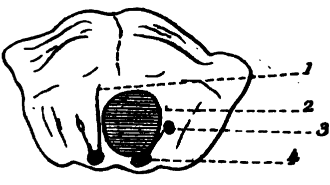
Nous exposerons d'abord ce qui concerne la topographie du néoplasme, pour indiquer après les particularités qui ont trait à la structure et qui nous ont semblé dignes d'être notées.

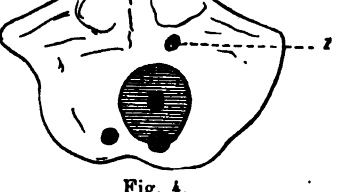
On suivra aisément cette première partie de notre description sur les figures que nous avons dessinées, et qui représentent les décalques des préparations elles-mêmes.

Il existe deux tubercules dans la région bulbo-protubérantielle, étage moyen du lobe droit : l'un plus volumineux est inférieur, l'autre est supérieur; considérés ensemble ils s'étendent de bas en haut, de la partie située immédiatement au-dessus de la terminaison des olives point de jonction de la protubérance et du bulbe (fig. 1) jusqu'à cette partie de la protubérance qui correspond à l'union de son tiers supérieur avec ses deux tiers inférieurs.

D'avant en arrière ils siègent de la paroi épendymaire jusqu'à la pyramide antérieure sur laquelle empiète le tubercule supérieur. Latéralement ils occupent la partie droite de la région, mais débordent un peu sur la ligne médiane, dans la partie inférieure.

Le tubercule inférieur est, en raison de son siège, le plus important





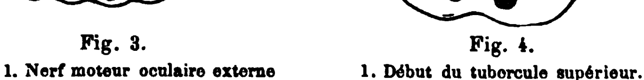


Fig. 3.
1. Nerf moteur oculaire externe gauche.
2. Tubercule.
3. Noyau du facial.
4. Noyau du moteur oculaire externe droit.

Fig. 4.
1. Début du tubercule supérieur.

à bien délimiter. On reconnaît exactement sa situation sur des coupes sériées commencées par la partie inférieure de la protubérance.

Son extrémité inférieure apparaît très peu au-dessus du bord inférieur de la protubérance (fig. 2), elle se montre sous forme d'un petit noyau à droite du raphé, et à quelques millimètres de la surface épendymaire, formant en quelque sorte le sommet d'un triangle isocèle dont les deux autres points seraient indiqués par le noyau du facial en avant, et le noyau du moteur oculaire externe en arrière. Sur la préparation faite à ce niveau on distingue très bien le trajet des fibres du facial qui, parties de leur noyau originel, vont contourner le noyau du moteur oculaire externe, et disparaissent après un très court trajet, car elles s'infléchissent en bas, juste au niveau du tubercule.

Sur une coupe pratiquée un peu au-dessus, le tubercule acquiert déjà un diamètre plus considérable (fig. 3), 1 centimètre à peu près; il empiète à ce niveau sur le noyau du moteur oculaire externe droit, dont on distingue toutefois encore quelques cellules. Il dépasse le raphé médian jusqu'au niveau du nerf moteur oculaire externe gauche qui lui est presque tangent.

En, avant il reste encore dans la limite des cordons antérieurs et ne gagne pas les fibres transversales de la protubérance.

Sur une coupe pratiquée au-dessus (fig. 4), la surface du tubercule est d'un centimètre et un millimètre, et englobe la plus grande partie du noyau du moteur oculaire externe : à ce niveau, le tubercule n'est séparé de la surface épendymaire qu'il soulève que par un petit pont de substance nerveuse très mince dont les éléments sont tassés, et dans la trame desquels il existe des vaisseaux nombreux et gorgés de globules sanguins. A cet endroit, le quart à peu près du néoplasme est situé en deçà du raphé ; mais, en raison de sa forme circonférentielle, il n'intéresse pas le noyau du moteur oculaire externe gauche. En avant le tubercule s'étend jusqu'au niveau des fibres transversales, parmi lesquelles on voit apparaître le second tubercule.

Sur la coupe faite au-dessus, ce second tubercule situé en avant et

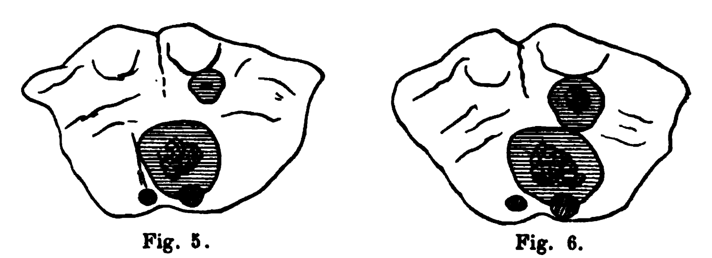


Fig. 5. Fig. 6.

à droite du premier (fig. 5) a un demi-centimètre de diamètre, ce dernier ayant lui-même un diamètre de 1^{cm}, 25, et englobant complètement le noyau du moteur oculaire externe droit, dont il n'existe plus de trace. La région du noyau gauche correspondant n'est pas encore affectée, en raison de la forme du néoplasme.

Sur les coupes pratiquées successivement au-dessus, les néoplasmes atteignent leurs plus grandes dimensions. Ils sont d'abord séparés l'un de l'autre (fig. 6), mais ils ne tardent pas à se réunir, figurant ainsi la forme d'un 8 dont la longueur est de 2 centimètres (fig. *g*), dont la boucle postérieure atteint la surface épendymaire, alors que la boucle antérieure est située dans l'épaisseur des fibres transversales et empiète un peu sur la pyramide postérieure.

Au point de vue de la structure intime, les éléments nerveux situés dans le voisinage des tubercules présentent peu de modifications. Dans les coupes qui portent sur la partie inférieure du tubercule principal, on retrouve quelques cellules nerveuses appartenant au noyau du moteur oculaire externe droit. Il en est qui paraissent gonflées, granuleuses, privées de prolongements, et circonscrites par un amas considérable de leucocytes.

Dans les parties qui touchent au néoplasme, on observe un véritable tassement des tubes nerveux, coexistant avec une hypérémie notable ;

tous les vaisseaux sont gorgés de globules sanguins. A l'extrême limite du tubercule, les tubes nerveux présentent des altérations qui sont surtout remarquables dans la région où la pyramide est partiellement envahie par le tubercule supérieur. Les tubes sont déformés, étranglés par places, privés de myéline dont on voit des débris, et envahis par des leucocytes qui s'infiltrent dans les intervalles des tubes nerveux et dans les tubes eux-mêmes. Mais il n'existe nulle part dans le voisinage des néoplasmes de tissu de sclérose à proprement parler; les pyramides n'ont pas dégénéré, et dans les régions du bulbe situées au-dessous de la lésion, pas plus que dans l'étage supérieur de la protubérance, il n'existe aucune altération.

Les masses tuberculeuses elles-mêmes sont remarquables par les caractères bien tranchés qu'elles présentent. Elles n'ont pas de membrane d'enveloppe, et on peut leur décrire une partie centrale et une zone périphérique. La partie centrale est formée par une substance granuleuse, presque amorphe, dans laquelle on reconnaît encore cependant des débris de vaisseaux obturés, sous forme de petits cordons sinueux et pleins. La zone périphérique est constituée par des amas de leucocytes au milieu desquels on voit se détacher des cellules géantes. Celles-ci sont assez abondantes et servent de centre à des agglomérations encore plus denses de noyaux. On observe enfin une quantité considérable de petits vaisseaux, tantôt coupés transversalement, tantôt longitudinalement. Ils forment alors des anses plus ou moins ondulées. Tous ces vaisseaux sont oblitérés par des globules sanguins qui les distendent.

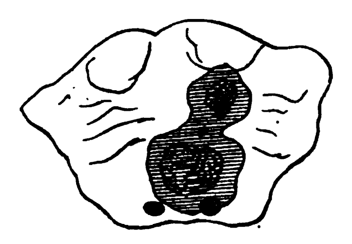


Fig. 7.

Cette observation est avant tout un exemple probant de déviation conjuguée des yeux et de la tête, en rapport avec une lésion protubérantielle localisée; mais elle offre, de plus, certaines particularités intéressantes au point de vue clinique dont peuvent rendre compte, à notre avis, les détails de l'examen microscopique.

La paralysie de la sixième paire droite pendant la vie ne pouvait donner lieu à aucune méprise : le droit externe de l'œil droit et le droit interne de l'œil gauche n'exécutaient pas de mouvements quand on sollicitait le regard à droite, tandis que le droit interne de l'œil gauche se contractait pour la convergence. Ce sont là les signes typiques de la paralysie *nu-*

cléaire de la sixième paire. On trouvera comparativement un exemple très net de la paralysie périphérique du même nerf — paralysie du droit externe d'un côté, spasme du droit interne de l'autre côté — dans l'observation que l'un de nous a publiée récemment dans le travail que nous citions plus

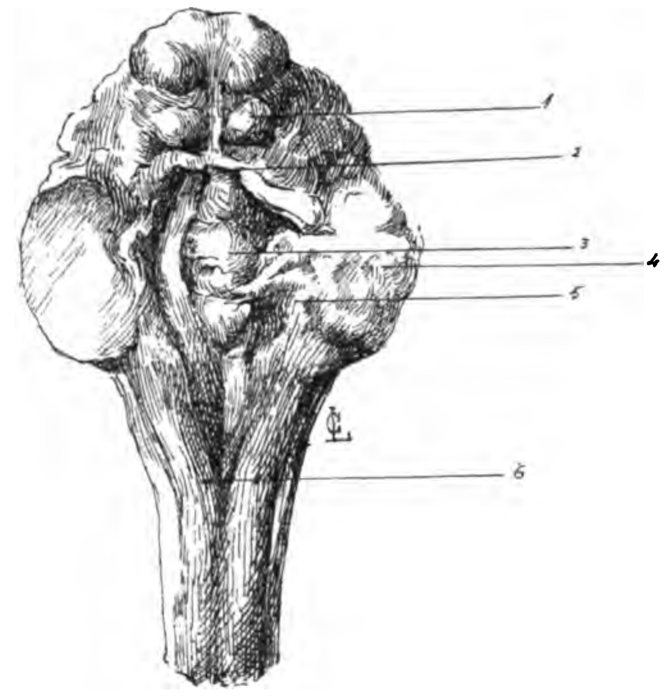


Fig. 8.

Ce dessin et le suivant sont la reproduction d'après nature, faite par M. Charcot, de la pièce au moment de l'autopsie.

1. Tubercules quadrijumeaux.
2. Orifice de l'aqueduc de Sylvius.
3. Saillie formée par les tubercules sur le plancher du 4e ventricule.
4. Coupe du pédoncule cérébelleux moyen.
5. Eminentia teris.
6. Bec du calamus.

haut[1], et où il paraît s'agir aussi d'un tubercule protubérantiel, mais d'une localisation un peu différente.

Chez notre malade, la paralysie tout d'abord unilatérale est devenue double peu après la mort. De même que le siège

1. Parinaud et G. Guinon, *loc. cit.*

du tubercule au niveau du noyau d'origine de la sixième paire droite rend compte de la paralysie qui exista tout d'abord, l'extension prise par le développement du même tubercule, qui empiète peu à peu sur la ligne médiane, jusqu'à la dépasser dans un tiers de sa surface propre, explique que le noyau de la sixième paire gauche ait été tardivement intéressé. Cependant, en raison de sa forme circulaire, le tubercule n'a pas détruit

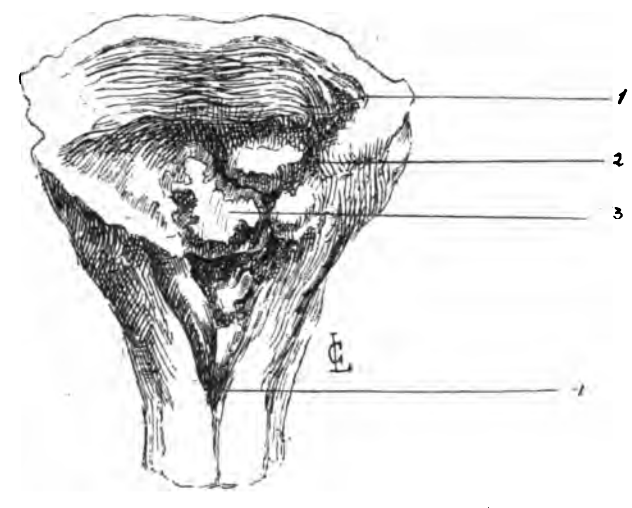


Fig. 9.

Vue de la coupe faite au niveau du néoplasme.

1. Fibres de la protubérance.
2. Tubercule antérieur et supérieur avec son centre caséifié.
3. Tubercule postérieur et inférieur.
4. Bec du calamus.

ce noyau gauche, comme il l'avait fait pour le droit, mais il l'a certainement comprimé. Aussi conçoit-on que la paralysie du moteur oculaire externe gauche a été, comme il est dit dans l'observation, moins intense que celle du côté droit.

L'hémiplégie gauche, sans participation du facial, qu'a présentée le malade, mérite aussi d'attirer notre attention. L'hémiplégie des membres est aisée à comprendre, en raison de la compression du faisceau pyramidal du côté droit, réalisée par le néoplasme, compression qui atteignait ce faisceau au-dessus de son entre-croisement. L'immunité du facial, qui est

notée également dans l'observation de Graux, analogue à la nôtre, a paru difficile à interpréter à ce dernier auteur. Il pense que la différence de structure des noyaux et des nerfs peut seule expliquer ces divers degrés de résistance des uns et des autres à la compression par les produits morbides.

Cette hypothèse nous paraît malaisée à défendre d'une façon générale, car on imagine difficilement qu'il puisse exister une différence de structure assez grande entre les parties du noyau relevant de l'un et l'autre nerf, pour qu'elles puissent être différemment intéressées par un agent aussi brutal que le nodule tuberculeux.

De plus, dans notre cas, il nous a semblé que la disposition topographique des lésions suffisait à rendre compte de l'intégrité de la septième paire. Dans le noyau commun, la partie dévolue au moteur oculaire serait située en haut et en avant, par rapport aux cellules appartenant au centre du facial. Sur l'une de nos préparations, on voit d'une façon très nette un noyau d'origine du facial, ainsi que les fibres qui en émanent; celles-ci entourent d'une boucle ouverte en avant le noyau commun, et c'est à la partie postérieure de ce noyau qu'elles semblent se rendre, de là elles se coudent en bas et en dedans. En aucun point de leur trajet les fibres nerveuses ne sont en rapport direct avec le néoplasme, qui épargne même à ce niveau la plus grande partie du noyau.

Nous pensons donc que si dans notre cas il n'a pas existé de paralysie faciale, cela tient à ce que les filets intra-protubérantiels et le noyau principal de ce nerf sont complètement indemnes, et que, de plus, les parties postéro-inférieures du noyau commun n'ont pas été envahies.

Les vertiges dont le malade souffrait sont en grande partie attribuables à sa diplopie; toutefois il s'y joignait des sensations d'entraînement à droite, et de plus le vertige ne disparaissait pas complètement par l'occlusion des yeux. Aussi nous semble-t-il que la destruction des fibres transversales du lobe droit de la protubérance correspondant en partie au faisceau cérébelleux moyen, effectuée par le tubercule supérieur, peut être rendue responsable de ces troubles.

Il est à remarquer en dernier lieu que, bien que la portion

sensitive des pyramides, ainsi que le ruban de Reil aient été touchés par ce même néoplasme, nous n'avons pas constaté pendant la vie de troubles de la sensibilité. Le malade prétendait, il est vrai, avoir été au début de sa maladie hémianesthésique du côté gauche. Il est possible, d'après cela, que ce phénomène n'ait été que passager.

Quant à la structure intime des néoplasmes, elle prête à peu de considérations. Les tubercules avaient l'aspect et la consistance qu'ils présentent d'habitude dans les cas de ce genre, où l'on observe, comme on sait, spécialement cette variété connue sous le nom de tubercules solitaires. L'absence de membrane d'enveloppe, et surtout la présence des bacilles tuberculeux, les différenciaient très nettement des gommes syphilitiques. Leur structure était également caractéristique par les cellules géantes et les proliférations de vaisseaux oblitérés qu'on y observait. Notre attention a été attirée en particulier sur le mode de réaction des éléments nerveux vis-à-vis des éléments tuberculeux. A cet égard, nous avons vu, dans quelques préparations, des cellules nerveuses, encore reconnaissables à leur forme et à leur volume, dépourvues de leur prolongement et entourées par un amas considérable de leucocytes qui sans doute étaient sur le point de terminer sa destruction.

Les tubes nerveux, au voisinage du néoplasme, étaient réduits parfois à leur cylindraxe ; plus loin leur gaine de myéline était pour ainsi dire remplacée par un manchon leucocytique. Certains de ces noyaux montraient du reste, dans leur masse, des gouttelettes de myéline, bien colorées dans les préparations traitées par la méthode de Weigert.

VI

SYRINGOMYÉLIE NON GLIOMATEUSE

ASSOCIÉE A LA MALADIE DE BASEDOW

Par MM. **A. JOFFROY** et **Ch. ACHARD**

Dans un travail publié en 1887 sur la myélite cavitaire [1], nous nous sommes élevés contre l'opinion des auteurs qui attribuent aux lésions désignées généralement sous le nom de syringomyélie, une symptomatologie constante, grâce à laquelle le diagnostic en serait toujours possible. En même temps, nous avons rejeté l'interprétation pathogénique qui rattache ces lésions à l'évolution d'une tumeur gliomateuse. Nos conclusions, dans les termes où nous les avons formulées, avaient quelque chose d'excessif. Il nous en coûte d'autant moins de le reconnaître aujourd'hui que l'observation rapportée ci-après vient confirmer sur les points les plus importants les assertions émises dans notre travail précédent.

Depuis cette époque, la doctrine pathogénique du gliome a fait fortune et a été adoptée comme théorie générale par le plus grand nombre des auteurs. D'autre part les observations se sont multipliées dans lesquelles le diagnostic de syringomyélie a pu être porté, grâce à la présence d'un symptôme considéré comme caractéristique : l'anesthésie dissociée qui consiste dans l'abolition des sensibilités à la douleur et à la température, avec conservation de la sensibilité au simple contact. Il n'est pas douteux que les auteurs qui ont insisté sur la valeur de ce symptôme ont rendu à la clinique nerveuse

1. Joffroy et Achard, *De la myélite cavitaire* (*Arch. de physiologie*, 1887, vol. II, p. 435).

un important service, en constituant une forme de syringomyélie en quelque sorte typique.

Cependant on n'a pas tardé à reconnaître que le signe donné comme pathognomonique peut également se rencontrer dans l'hystérie (Charcot), dans l'hématomyélie traumatique (Minor), et qu'il manque parfois dans la syringomyélie. On a reconnu encore que la symptomatologie de cette lésion est des plus variées. Elle donne lieu parfois à des phénomènes tabétiques, à des symptômes spasmodiques, à des accidents bulbaires. Les troubles de la motilité qu'elle détermine peuvent reproduire le tableau des atrophies musculaires du type Aran-Duchenne ou de la pachyméningite cervicale hypertrophique. Les troubles de nutrition sont aussi très divers. On les a vus prendre la forme de l'acromégalie (Holschewnikoff). Nous avons publié récemment dans ce recueil une observation dans laquelle cette même lésion spinale avait eu pour expression clinique tout l'ensemble de la maladie de Morvan[1]. Enfin, à l'égard de la théorie pathogénique du gliome, il s'est produit quelques faits dissidents sur lesquels nous aurons à revenir.

Ainsi l'on ne peut méconnaître qu'au point de vue clinique la syringomyélie se prête mal à une description exclusive et que son diagnostic est parfois des plus difficiles. D'autre part, sur le terrain de l'anatomie pathologique, on peut entrevoir déjà qu'il est des cas où la lésion syringomyélique ne saurait être rattachée à une tumeur gliomateuse. Ces deux points, sur lesquels nous avons insisté dans notre premier travail, apparaîtront avec évidence dans l'observation que nous allons rapporter.

J... (Louise), âgée de 30 ans, entrée le 6 octobre 1882 à la Salpêtrière, morte le 1er mars 1889, salle Pinel n° 13, dans le service de M. Joffroy.

La malade étant orpheline ne peut donner de renseignements sur ses antécédents héréditaires. Pas de maladies dans son enfance; réglée à

1. A. Joffroy et Ch. Achard, *Un cas de maladie de Morvan avec autopsie* (*Arch. de médecine expérimentale*, 1890, p. 540). — *Syringomyélie et maladie de Morvan* (*Bull.* et *Mém. de la Société médicale des hôpitaux*, 11 juillet 1890, p. 640).

18 ans. Elle a toujours été d'un caractère impressionnable et émotif. Vers 1880 elle fut prise d'attaques convulsives rappelant grossièrement celles de l'épilepsie banale. Ces attaques, d'abord assez espacées, se rapprochèrent jusqu'à revenir tous les huit ou dix jours. Elles survenaient ordinairement d'une façon inopinée, souvent pendant la période menstruelle ; l'une d'elles fut provoquée par une vive émotion.

En octobre 1882, à la suite d'une attaque, apparut une contracture des muscles fléchisseurs, aux deux membres supérieurs. Ce fut pour cet accident que la malade entra à la Salpêtrière. La contracture persista trois mois environ. Le pouce et l'index gauches reprirent d'abord leurs fonctions, à la suite d'une attaque; puis les autres doigts se défléchirent progressivement, mais en même temps la main gauche et graduellement tout le membre supérieur de ce côté devinrent le siège de mouvements involontaires et choréiformes.

Pendant les années 1883 et 1884, la malade conserva ces mouvements choréiformes. Elle avait tous les deux ou trois mois des attaques semblables aux précédentes. De plus, la jambe droite était agitée de quelques soubresauts et présentait un peu de parésie.

En 1885 on remarque une exophtalmie assez prononcée, sans goître ni palpitations. Les mouvements choréiformes persistent dans le membre supérieur gauche et se produisent tantôt à l'occasion des mouvements voulus, tantôt en dehors de la volonté. Les réflexes rotuliens sont exagérés et le membre inférieur droit présente de la trépidation spinale. Un examen méthodique montre qu'il n'y a d'anesthésie cutanée ni au tact, ni à la douleur, ni à la température, mais on constate l'anesthésie de l'arrière-gorge. Pas de rétrécissement du champ visuel, ni d'achromatopsie.

Les attaques surviennent toujours de temps en temps. Elles sont précédées d'une aura consistant en des sensations d'odeur nauséabonde, des hallucinations auditives (bourdonnements d'oreille, bruit de tambour); la malade s'écrie : « Oh ! mon Dieu, mon Dieu !... Entendez-vous?... Là, derrière. » Son visage exprime la frayeur. Puis elle exécute des mouvements cloniques, peu étendus mais très rapides, avec les jambes et surtout les bras; en même temps elle fait entendre un bruit de bouche assez semblable à celui qui accompagne les violents frissons. A cette phase clonique, contrairement à ce qui se passe dans les attaques classiques de l'épilepsie, succède une phase tonique avec injection violacée de la face. Enfin la malade tombe dans une période de sommeil avec ronflement. Il n'y a pas de délire après la crise. Quelquefois l'attaque s'arrête à la première période et se borne aux hallucinations terrifiantes.

En octobre 1885 il se produit dans la même journée une série de 7 ou 8 attaques pour lesquelles on administre du chloral à la dose de 4 grammes par jour. Puis la malade est dans un état d'excitation cérébrale très marquée; elle est prise d'une envie irrésistible de marcher,

courir, sauter hors du lit; mais elle ne peut garder l'équilibre et tombe. Après un intervalle de dépression cérébrale survient une nouvelle période d'excitation pendant laquelle les mouvements choréiformes se généralisent; la malade a les mêmes impulsions et prononce des paroles incohérentes. Au bout de quelques jours, le calme reparaît; on remplace le chloral par le bromure de potassium, et la malade revient à son état antérieur, conservant des mouvements choréiformes dans le bras gauche.

En mars 1886, se développe à l'œil droit une ecchymose sous-conjonctivale, en demi-cercle, à la partie externe du bord cornéen, sur une étendue de 1 centimètre et demi. Elle persiste pendant un mois.

En juillet 1886, la malade est prise un jour d'une série de dix attaques, séparées seulement par des intervalles d'une demi-minute. Ces attaques ont été précédées de délire avec hallucinations auditives. Elles débutent par une chute avec perte de connaissance, aussitôt suivie d'un spasme tonique généralisé avec écume à la bouche et respiration bruyante. Puis se produisent des convulsions cloniques, prédominantes du côté droit, avec déviation conjuguée de la tête et des yeux. Après cette série d'attaques, la malade tombe dans le coma accompagné de stertor et d'élévation de la température (39°,2 dans le rectum). Ensuite, pendant quelques jours, la malade reste en proie au délire avec agitation, incontinence de l'urine et des matières fécales, température variant de 38°, à 38° 9. On note un peu de dyspnée et d'enrouement, de la dilatation pupillaire à gauche et du tremblement des mains et des jambes. Au bout d'un mois il ne persistait plus que quelques idées fixes, notamment l'idée qu'on lui avait volé divers objets lui appartenant.

Une attaque en décembre 1886. A cette époque les mouvements choréiformes ont diminué; ils se produisent cependant lorsqu'on touche brusquement la malade; elle se met alors à marcher, à sauter. Souvent du reste, sous l'influence d'un choc ou même d'un bruit imprévu, elle est prise d'une sorte de trépidation générale et sautille sur place, en conservant difficilement son équilibre.

En janvier 1887, on constate que l'exophtalmie est toujours aussi marquée et qu'il n'y a pas d'augmentation du corps thyroïde. Mais il existe des battements carotidiens très visibles qui faisaient défaut autrefois. L'exploration du cœur et du pouls n'étant plus empêchée, grâce à la diminution des mouvements choréiformes, on constate une tachycardie bien prononcée : il y a 106 à 120 pulsations. Il n'y a pas de souffle au cœur et l'impulsion de cet organe n'est pas très forte.

Les 26 et 29 mai, crises convulsives, sans perte de connaissance, avec secousses cloniques dans les membres supérieurs et raideur des membres inférieurs.

Vers la fin de décembre, la malade était un peu moins bien que précédemment : elle avait de la peine à se tenir debout, supportait difficilement qu'on la regardât, qu'on la touchât. Le 21 décembre dans l'après-

midi on la trouve étendue, immobile, sans connaissance, le visage cyanosé, les membres raides ; elle a uriné sous elle. Puis surviennent des convulsions cloniques du bras et de la jambe du côté droit, avec écume à la bouche, occlusion des yeux et inclinaison de la tête sur le côté gauche. Après une série de crises successives, la malade reprend connaissance dans la nuit.

Février 1888. Il y a depuis quelque temps de l'agitation ; la marche est plus difficile, les mouvements sont plus brusques. Le 15 février, pendant deux heures, série de 14 attaques épileptoïdes avec perte de connaissance, battements saccadés des paupières, convulsions localisées dans le membre supérieur droit et contracture des membres inférieurs en flexion.

Le 15 juillet, nouvelle crise convulsive avec mouvements cloniques de peu d'amplitude, mais extrêmement rapides, dans les quatre membres. Le 25 novembre, série de 22 attaques épileptoïdes de midi à 8 heures du soir.

Pendant l'année 1888, on a plusieurs fois recherché infructueusement les stigmates hystériques. La sensibilité au tact et à la douleur était normale sur les membres supérieurs, sur le cou et la face. La malade s'est refusée à faire de l'hydrothérapie à l'eau froide, à cause de l'impression pénible que lui faisait ressentir le froid : d'où l'on peut conclure qu'il n'y avait pas de thermo-anesthésie généralisée. L'examen des yeux, pratiqué à plusieurs reprises, a montré qu'il n'y avait pas de rétrécissement du champ visuel.

Le 27 février 1889, à 10 heures du soir, la malade est prise d'attaques convulsives durant quelques minutes et séparées par un intervalle de repos avec respiration stertoreuse. Ces mêmes accidents persistent toute la nuit.

Le 28 au matin l'on trouve la malade dans le coma. Elle fait entendre de temps en temps un cri inarticulé. La résolution musculaire est complète ; cependant, à certains moments les membres inférieurs exécutent encore quelques mouvements très légers. Des deux côtés il y a de la trépidation épileptoïde aux membres inférieurs, surtout à droite, et même aux membres supérieurs. Les réflexes rotuliens sont exagérés surtout à droite ; le réflexe du poignet est très net des deux côtés. Le réflexe abdominal a disparu. La malade ne réagit pas lorsqu'on la pique, si ce n'est aux membres inférieurs, où l'on peut déterminer de la sorte quelques légers mouvements. Le réflexe cornéen a disparu, la pupille est dilatée et immobile. Le visage et le tronc sont très pâles ; les membres sont cyanosés. La friction sur le tégument fait apparaître une rougeur assez persistante ; en soufflant sur la peau on fait apparaître facilement le phénomène de la chair de poule. Pouls = 120. Respiration = 36. Température rectale = 38° le matin, 40° le soir. Incontinence de l'urine et des matières fécales. L'urine contient de l'albumine mais pas de sucre. — Le soir, respiration stertoreuse ; sueurs abondantes.

Le 1er mars, à partir de 7 heures du matin, la respiration se ralentit progressivement. Température rectale : 41°. La respiration ne se fait que 5 fois par minute vers 9 heures et demie ; à 10 heures elle tombe à 2 et la malade meurt.

Autopsie, vingt-quatre heures après la mort :

Les poumons sont congestionnés et présentent aux bases de petits noyaux de broncho-pneumonie. Le cœur pèse 320 grammes ; le ventricule droit est manifestement dilaté ; les parois du ventricule gauche sont épaisses ; la couleur du myocarde est bien rouge. Pas de lésions valvulaires. Pas d'athérome aortique. Les viscères abdominaux sont congestionnés. Le corps thyroïde présente un volume normal. Les ganglions lymphatiques du cou sont volumineux.

Cerveau. — A la partie postérieure de l'hémisphère droit, il existe des adhérences à la dure-mère, ce qui en rend l'extraction difficile. Cet hémisphère est le siège d'une congestion générale. De plus, le lobe occipital, au niveau de sa pointe et sur toute sa face inférieure, présente une sorte d'angiome veineux, formé de larges sinus gorgés de sang et situés dans la pie-mère. Ces veines volumineuses refoulent la substance nerveuse de l'écorce en certains endroits. En d'autres points elles pénètrent dans l'intérieur même de la substance cérébrale, principalement à la partie inférieure du lobe occipital, et l'on trouve de petits îlots de substance nerveuse isolés comme des grains au milieu du tissu vasculaire.

L'hémisphère gauche est le siège d'une congestion très vive ; les veines superficielles sont très dilatées et gorgées de sang.

Pas de lésions du cervelet ni de la protubérance.

Moelle. — Après l'ouverture du canal vertébral on remarque une congestion considérable des veines intra-rachidiennes. La dure-mère n'est pas épaissie, mais elle présente quelques adhérences peu solides à la moelle, sur la partie postérieure de la région cervicale. La moelle est recouverte en arrière d'un lacis veineux, noirâtre. Au niveau du renflement lombaire on voit seulement deux veines très volumineuses ; mais à la partie supérieure du renflement cervical il existe une véritable nappe noirâtre, formée par un grand nombre de veines repliées sur elles-mêmes, serpentines, ressemblant à des vermisseaux. Les veines de cette espèce d'angiome ont 1 à 2 millimètres de diamètre.

L'examen extérieur de la moelle étendue sur la table d'autopsie montre que les portions lombaire et dorsale conservent leur forme cylindrique, tandis que la portion cervicale, dans toute son étendue, s'affaisse et s'aplatit d'avant en arrière. Sur les coupes transversales on constate l'existence d'une cavité syringomyélique occupant toute la région cervicale, située dans la partie moyenne et postérieure de la moelle et mesurant environ 4 à 5 millimètres de diamètre.

A la partie inférieure du bulbe, on voit une teinte grisâtre de la partie postérieure, mais il n'y a pas de cavité dans l'intérieur.

Pas de déformation du rachis.

Examen histologique. — Le grand sympathique du côté droit, recueilli pour l'examen, ne présente pas de lésions. Le corps thyroïde montre la plupart de ses vésicules énormément distendues par de la matière colloïde ; ces petits kystes sont séparés souvent par de très minces cloisons. Leur paroi est tapissée d'un épithélium aplati, détaché par places, et contenant de très fines granulations graisseuses, que l'acide osmique met en évidence. Les vaisseaux de l'organe sont gorgés de sang.

Le corps pituitaire présente une structure normale.

Le cerveau, dans la région qui correspond au développement considérable des veines, présente des vaisseaux distendus par le sang et

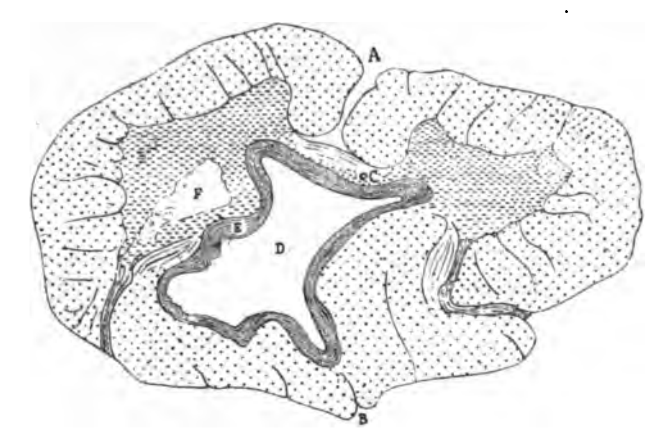


Fig. 1.

Coupe de la moelle à la partie inférieure du renflement cervical (grossissement de 5 diamètres).

A. Sillon antérieur.
B. Vestige du sillon postérieur.
C. Canal central dévié à ce niveau.
D. Cavité syringomyélique.
E. Paroi névroglique de la cavité.
F. Foyer de désintégration contenant un exsudat amorphe.

même quelques hémorrhagies autour des capillaires. Les gaines périvasculaires sont infiltrées de leucocytes en différents points.

Les veines de la pie-mère sont très dilatées et forment même en certains endroits de véritables lacs sanguins, cloisonnés comme un angiome caverneux à très larges cavités. Les parois des veines sont généralement épaissies ; elles présentent parfois des bourgeonnements de leur tunique interne ; on trouve aussi quelques veines oblitérées et transformées en cordons fibreux.

Le bulbe présente une distension générale des vaisseaux, non seule-

ment dans la pie-mère, mais aussi dans l'intérieur de l'organe. Les gaines péri-vasculaires sont dilatées et renferment des leucocytes en abondance.

La moelle est creusée, dans toute l'étendue de la région cervicale, d'une cavité à contours sinueux, dont l'étendue est variable (fig. 1). Sa paroi est généralement lisse et formée de névroglie à fibrilles condensées ; en certains points cette névroglie est remarquablement dense et a l'aspect d'une cicatrice. L'épaisseur de cette paroi est très inégale. A son pourtour on voit souvent un exsudat amorphe, légèrement teinté par le carmin, présentant quelquefois des traces de stratification [1]. Cet exsudat est répandu autour des vaisseaux ; il s'infiltre le long des travées vasculaires et le tissu médullaire est comme dissocié et désagrégé par lui. On trouve fréquemment dans cet exsudat de petites hémorrhagies. Il existe aussi dans l'intérieur de la cavité des traces de l'exsudat et des hémorrhagies. Quelques vaisseaux au pourtour de la cavité sont oblitérés par des thrombus vitreux, tout à fait semblables à l'exsudat périvasculaire.

La cavité siège toujours en arrière du canal central qui est partout nettement reconnaissable, bien que sur certains points il soit oblitéré ou remplacé par un amas irrégulier de cellules arrondies. A la partie supérieure de la région cervicale, la cavité occupe environ la moitié antérieure des cordons postérieurs et la plus grande étendue des cornes postérieures. Plus bas elle existe dans les cordons postérieurs, prédominant d'une façon notable du côté gauche, et respecte les cornes postérieures. Mais celle de gauche est infiltrée par l'exsudat qui dissocie ses éléments.

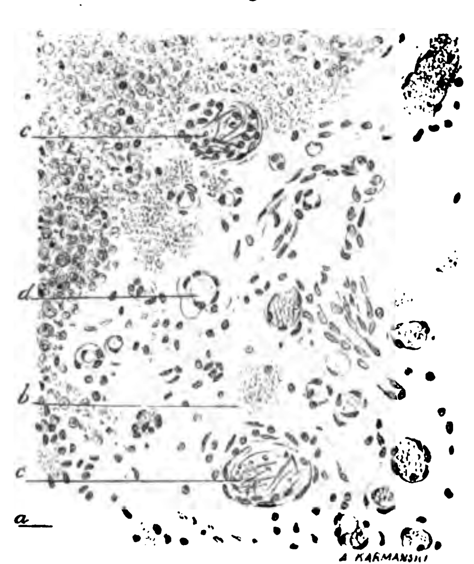


Fig. 8.
Foyer de désintégration, au niveau de la 2e paire dorsale (au-dessous de la cavité).
a, exsudat amorphe.
b, hémorrhagie au milieu de l'exsudat.
c, vaisseau oblitéré par un thrombus fibrineux.
d. vaisseau oblitéré par un thrombus vitreux.

1. Pour éviter toute confusion, les pièces n'étaient pas incluses dans la celloïdine.

A l'union des régions cervicale et dorsale, la cavité n'est plus représentée que par une fente sinueuse. Mais l'exsudat se montre toujours latéralement, surtout à la base de la corne postérieure gauche. Au niveau de la deuxième paire dorsale, la cavité n'existe plus; la lésion consiste seulement dans l'infiltration du tissu nerveux et névroglique par l'exsudat qui occupe la corne postérieure gauche, la partie antérieure du cordon postérieur du même côté et seulement la portion du cordon opposé qui confine immédiatement à la commissure. On retrouve encore l'exsudat au niveau de la troisième paire dorsale, mais seulement à la base de la corne postérieure gauche; il englobe de petits vaisseaux assez nombreux, dont plusieurs sont oblitérés tantôt par des thrombus vitreux, tantôt par de la fibrine fibrillaire (fig. 2).

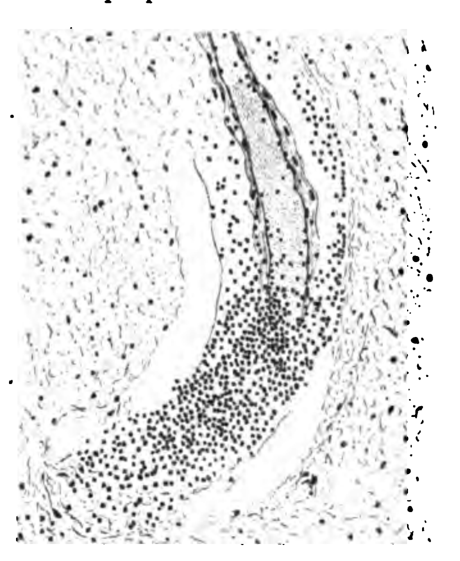


Fig. 9.
Vaisseau vu sur une coupe de la partie inférieure du bulbe (au-dessus de la cavité). La gaine périvasculaire est remplie de globules blancs.

Dans toute l'étendue de la lésion, la moelle présente une distension marquée de ses vaisseaux; dans leur lumière on voit souvent des leucocytes accolés à la paroi. Les gaines péri-vasculaires sont fréquemment infiltrées de leucocytes. La pie-mère est épaissie en arrière et ses veines ont aussi des parois épaisses et richement nucléées. Les cordons latéraux sont le siège d'une légère sclérose. La portion des cordons postérieurs qui n'est pas détruite par la cavité est sclérosée ou infiltrée par l'exsudat.

La région lombaire présente une structure normale.

Dans l'observation que l'on vient de lire, le trait essentiel du tableau clinique est l'existence d'attaques convulsives, rappelant celles de l'épilepsie, et revenant à des intervalles irréguliers. Au milieu de ces accidents se développèrent graduellement quelques symptômes fondamentaux de la maladie

de Basedow (exophtalmie, tachycardie, battements artériels). Enfin, moins de sept ans après le début des attaques, la mort survint à la suite d'une série de crises convulsives rappelant l'état de mal épileptique. L'autopsie montra deux lésions inattendues : une syringomyélie cervico-dorsale et un développement considérable des veines à la région supérieure de la moelle et dans la partie postérieure du cerveau, principalement dans le lobe occipital droit, où il existait une sorte d'angiome veineux.

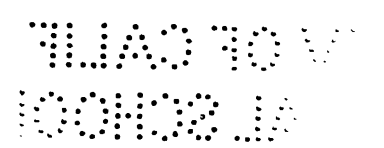
C'est sans doute à cette lésion cérébrale et au trouble circulatoire qui en résultait que se lient les accidents épileptiformes. Quant à la maladie de Basedow, qui se présentait dans ce cas sous une forme fruste, il est difficile de décider quelle part ces lésions ont pu prendre dans son développement. On sait que certains auteurs ont considéré cette affection comme un complexus symptomatique qui pouvait être rattaché à des troubles bulbo-protubérantiels, et il n'est pas impossible que les désordres circulatoires aient ici joué quelque rôle dans son évolution. Mais il ne semble pas qu'on puisse rapporter à la lésion syringomyélique soit les attaques convulsives, soit la maladie de Basedow. On remarquera en effet que la lésion syringomyélique ne dépassait pas en haut la partie supérieure du bulbe et que, dans bien d'autres cas, elle s'étend au delà sans provoquer de semblables accidents. Il est donc vraisemblable que la maladie de Basedow s'est simplement associée à la syringomyélie, de même qu'elle peut, suivant l'interprétation émise par l'un de nous, s'associer aux lésions du tabes dorsal, sans être une manifestation directe de ces lésions[1].

Enfin, au point de vue clinique, la syringomyélie n'a pas été reconnue dans notre observation, ce qui n'a pas lieu de nous surprendre étant donné la complexité des phénomènes symptomatiques ; mais elle n'a même pas donné naissance aux principaux signes à l'aide desquels son diagnostic se fait d'habitude. Il est assurément remarquable de voir qu'une lésion aussi étendue en hauteur et en largeur n'ait déterminé aucun

1. A. Joffroy, *Des rapports de l'ataxie locomotrice progressive et du goitre exophtalmique* (*Bull.* et *Mém. de la Société médicale des hôpitaux*, 14 décembre 1888).

trouble trophique ni même une altération bien prononcée de la sensibilité. Sans doute l'exploration de l'anesthésie dissociée n'a pas été faite en vue du diagnostic de la syringomyélie ; mais la sensibilité a été examinée à plusieurs reprises, avec d'autant plus d'insistance que l'on recherchait chez cette malade les stigmates de l'hystérie, parce que ses attaques convulsives, ses mouvements choréiformes rappelaient par certains côtés les phénomènes hystériques et parce que, d'autre part, la maladie de Basedow s'associe volontiers à cette névrose. Or il est certain qu'il n'existait point d'analgésie aux membres supérieurs. Peut-être une exploration minutieuse eût-elle révélé dans ces parties un léger degré de thermo-anesthésie qui n'a pas été constaté, mais en tout cas ce trouble ne pouvait être que léger et localisé, car l'impression du froid était péniblement ressentie par la malade qui avait refusé, pour ce motif, de se soumettre à un traitement hydrothérapique. Cette observation fournit donc une nouvelle preuve des difficultés et des incertitudes que peut comporter le diagnostic de la syringomyélie.

Au point de vue anatomo-pathologique, ce cas ne nous paraît pas moins intéressant. La cavité syringomyélique se prolonge en hauteur de la partie inférieure du bulbe jusqu'au niveau de la première paire dorsale. En largeur elle intéresse la substance grise centrale, les cornes postérieures et la substance blanche des cordons postérieurs dans une certaine étendue; mais elle respecte absolument les cornes antérieures, ce qui est d'accord avec l'intégrité des fonctions motrices. Elle n'atteint même pas en avant le canal central qui reste partout indépendant de la cavité. La paroi de cette perte de substance est, sur la plupart des points, très nettement délimitée, souvent même isolable. Elle est constituée en majeure partie par une membrane névroglique à fibrilles très denses. Il n'y a rien qui ressemble à une tumeur gliomateuse. Au point même où la lésion cavitaire se termine en bas, on ne constate aucune trace de gliome. Il y a là, comme au pourtour de la paroi névroglique, une sorte d'exsudat amorphe, déposé autour des vaisseaux, souvent même infiltré dans une certaine étendue le long des travées vasculaires. Le tissu ner-



veux ou névroglique de la substance blanche ou de la substance grise était dissocié et désagrégé par cet exsudat et, à la périphérie de la paroi, cette désagrégation contribuait beaucoup à la rendre isolable.

Parmi les résultats de l'examen histologique il importe de relever tout d'abord les caractères de cette paroi. Elle est formée par de la névroglie fibrillaire, très condensée, offrant tous les attributs d'une sclérose névroglique ancienne et parvenue à un haut degré d'intensité. Il semble qu'il s'agisse d'une véritable cicatrice de névroglie que l'on pourrait comparer à la paroi conjonctive et fibreuse des cavernes de guérison. Aussi pensons-nous que la formation de cette paroi est un fait secondaire. On n'y remarque aucun des caractères de la névroglie jeune, d'un tissu néoplasique en état d'accroissement, comme cela se rencontre à la périphérie des tumeurs en voie d'extension.

D'ailleurs, au point où la cavité se termine, nous assistons en quelque sorte à la formation d'une perte de substance au milieu du tissu nerveux, désagrégé par l'exsudat amorphe. C'est ce processus de désagrégation qui nous paraît précéder la formation de la paroi cavitaire, celle-ci se produisant par le mécanisme de la sclérose névroglique, qui exprime d'une façon générale la réaction de la névroglie à l'égard des diverses causes pathologiques.

Un second point qui doit être dégagé de l'étude histologique, c'est qu'il existait un trouble prononcé de la circulation. L'énorme dilatation variqueuse des veines de la pie-mère en était la traduction la plus grossière et l'examen microscopique en donne différentes preuves. L'exsudat œdémateux qui siège au voisinage des vaisseaux est un indice de la stase sanguine. De plus, on constate en bien des points des leucocytes abondants dans les gaines péri-vasculaires (fig. 3) et l'on voit fréquemment dans l'intérieur des vaisseaux ces mêmes leucocytes, en assez grand nombre, accolés à la paroi interne, comme il arrive chaque fois que la circulation est très ralentie. Les petites hémorrhagies qu'on remarque, non seulement à l'intérieur de la cavité, mais à son pourtour et à la partie inférieure de la lésion, se rattachent encore à la stase sanguine,

pour une part tout au moins, car le défaut de soutien des parois vasculaires, isolées au milieu de l'exsudat, contribuait sans doute à faciliter leur rupture. Enfin l'expression la plus élevée de la gêne circulatoire se trouve dans l'oblitération de quelques vaiseaux de différents calibres, englobés par l'exsudat et situés au pourtour de la cavité, ainsi qu'au-dessous de sa terminaison (fig. 2).

Dans ce cas, la formation de la cavité et son agrandissement nous paraissent donc résulter de la désagrégation du tissu médullaire sous l'influence de la stase circulatoire. Or cette opinion a déjà été émise, dans ses traits essentiels, par Langhans [1]. Dans quatre observations rapportées par cet auteur, la lésion syringomyélique de la région cervico-dorsale coïncidait avec une tumeur — non gliomateuse — du bulbe et de la protubérance. D'après lui, la tumeur, qui est la lésion initiale, détermine une augmentation de la pression intra-cranienne dans la fosse cérébelleuse; il en résulte une stase sanguine et lymphatique dans la moelle, et une cavité se forme, grâce à la dissociation mécanique de la substance grise par l'exsudat œdémateux. Dans notre fait l'existence de la stase n'est pas douteuse, et son degré dépasse même celui que signale Langhans. Mais ses causes restent incertaines ; elle n'est point due à une véritable tumeur siégeant dans l'isthme de l'encéphale. Aussi n'avons-nous pas à suivre l'auteur dans les explications qu'il fournit sur le rôle de la pression intra-cranienne dans la production de la gêne circulatoire. Toutefois, sur le point particulier de la formation de la cavité par la désagrégation due à la stase, l'interprétation proposée par lui nous semble s'appliquer fort bien à notre cas. Enfin, pour nous comme pour cet auteur, la paroi névroglique de la cavité est une production secondaire.

On connaît encore quelques autres faits dans la pathogénie desquels on peut faire intervenir un mécanisme analogue. C'est aussi par une stase sanguine et une prolifération secondaire, diffuse ou en foyers, de la névroglie, suivies plus tard d'une destruction de la substance nerveuse insuffisamment

1. Th. Langhans, *Ueber Höhlenbildungen im Rückenmark als Folge von Blutstauung* (*Virchow's Archiv*, 1881, Bd. 85, p. 1).

nourrie, que Kronthal [1] explique ce qu'il appelle la syringomyélie atrophique, dernier stade d'une inflammation et d'une raréfaction de tissus. Cet auteur rapporte une observation dans laquelle il existait, au-dessous d'une tumeur sarcomateuse de la moelle, née de la dure-mère, une syringomyélie avec une prolifération névroglique, comparable à ce que l'on décrit généralement sous le nom de gliomatose. On peut rapprocher de ce cas et expliquer de la même manière un fait observé par Schultze [2], dans lequel une tumeur cancéreuse, ayant envahi le canal vertébral, coïncidait avec une prolifération névroglique et une syringomyélie. Nous y joindrons encore un cas de Schmaus [3], relatif à une compression médullaire par carie vertébrale, accompagnée d'une syringomyélie avec exsudats homogènes, tout à fait semblables à ceux que nous avons décrits dans notre observation.

La pathogénie invoquée pour les faits de ce genre n'est pas purement théorique : les recherches récentes de Rosenbach et Schtscherbak [4] en donnent une confirmation expérimentale. Étudiant sur les animaux les effets de la compression médullaire, ces auteurs ont constaté l'existence d'une stase lymphatique et sanguine donnant lieu à l'exsudation de plasma et à la formation de dépôts homogènes autour des vaisseaux et dans les interstices des éléments nerveux. Ces exsudats plasmatiques, comparés par eux à ceux qu'on a signalés dans un certain nombre de faits de syringomyélie, sont aussi tout à fait semblables à ceux que nous avons observés dans notre cas. Enfin, et c'est là le point le plus important de leurs expériences, les auteurs ont constaté que le trouble circulatoire entraîne, au degré le plus avancé, le ramollissement et la désintégration de la substance nerveuse, et que la résorption de

1. P. Kronthal. *Zur Pathologie der Höhlenbildung im Rückenmark* (*Neurolog. Centralblatt*, 1889, p. 573, 606 et 633).
2. F. Schultze, *Beiträge zur Pathologie und pathologischen Anatomie des centralen Nervensystems* (*Virchow's Archiv*, 1882, Bd. 87, p. 510; obs. iii, p. 517).
3. Schmaus, *Die Compressionsmyelitis bei Caries der Wirbelsäule. Eine pathologisch-anatomische und experimentelle Studie.* Wiesbaden, 1890.
4. P. Rosenbach et A. Schtscherbak, *Ueber die Gewebsveränderungen des Rückenmarks in Folge von Compression* (*Virchow's Archiv*, 1890, Bd. 122, p. 56).

l'exsudat peut donner lieu à la formation de cavités représentant l'ébauche d'une lésion syringomyélique.

L'interprétation que nous adoptons pour le cas présent se rapproche à certains égards de la théorie que nous avons émise dans notre travail sur la myélite cavitaire. C'est ici le ralentissement de la circulation veineuse qui nous semble avoir donné lieu à la désagrégation du tissu médullaire et au développement de la cavité ; c'était dans nos cas précédents un trouble circulatoire d'une autre nature, la thrombose artérielle, qui nous paraissait tenir sous sa dépendance cette formation cavitaire : en effet, nous avions trouvé, aux limites de la lésion, des vaisseaux atteints d'artérite oblitérante. Dans le cas actuel il n'existe pas d'épaississement notable des parois vasculaires dans l'intérieur de la moelle, mais on constate les indices d'une stase très prononcée, ainsi que l'oblitération de certains vaisseaux tantôt par de la fibrine fibrillaire, tantôt par des thrombus vitreux assez semblables à l'exsudat péri-vasculaire (fig. 2). Qu'il s'agisse donc, suivant les cas, de thrombose artérielle ou de stase veineuse, nous croyons devoir maintenir cette opinion : que des troubles circulatoires peuvent intervenir dans la genèse des cavités syringomyéliques, en dehors de toute tumeur gliomateuse.

D'ailleurs, dans les cas où l'on a rapporté la syringomyélie à un gliome, il y aurait souvent des réserves à faire sur la légitimité de cette dénomination. On ne trouve pas toujours, en effet, une production circonscrite, semblable à une véritable tumeur. Il s'agit parfois d'une néoformation diffuse et infiltrée. C'est pourquoi l'on a substitué aux termes de gliome ou de gliomatose celui de gliose qui n'exprime déjà plus l'idée d'une tumeur et qui a été également employé, dans ces derniers temps, pour désigner la sclérose névroglique. Or toutes les scléroses de la moelle sont de nature névroglique et méritent ce nom de gliose. Les descriptions classiques ne laissaient guère de doute sur ce point, même après qu'on eut séparé, de par l'embryogénie, la névroglie du tissu conjonctif. Récemment l'un de nous s'est attaché à mettre en dehors de toute contestation le caractère névroglique des différentes scléroses médullaires, en appliquant à leur étude le procédé

de différenciation histologique employé par MM. Malassez et Chaslin [1]. De son côté, sans avoir connaissance de ces recherches, Weigert [2], au moyen d'un procédé de coloration qui lui est personnel, vient d'arriver à des conclusions semblables. Il estime que la seule présence d'une grande quantité de névroglie au pourtour des cavités syringomyéliques ne signifie pas nécessairement qu'il s'agisse d'un gliome, et il pense même que, dans la syringomyélie comme dans toutes les affections des centres nerveux, la prolifération de la névroglie est un phénomène secondaire. C'était déjà comme une formation secondaire que nous considérions la paroi des cavités dans notre précédent travail [3].

Il y a plus : dans les cas mêmes où la prolifération névroglique se présente sous la forme d'une masse compacte et circonscrite, c'est-à-dire sous une autre forme que la plupart des myélites, le mot de gliome nécessite encore des réserves. En effet la structure de cette tumeur n'est pas identique à celle des néoplasmes cérébraux connus depuis longtemps sous ce nom: Weigert déclare que, dans ces gliomes du cerveau, les fibrilles névrogliques font à peu près défaut ou sont beaucoup moins abondantes que dans la dégénération grise ou la syringomyélie. Il y a d'ailleurs dans cette gliomatose médullaire des caractères bien particuliers qui la distinguent des tumeurs proprement dites : elle se développe sur une grande longueur à la manière d'un cordon ; elle se ramollit à sa partie centrale, laissant après elle une cavité doublée parfois d'une paroi scléreuse et comme cicatricielle.

Le mécanisme de cette fonte du gliome, qui constitue, on

1. Ch. Achard, *Sur la sclérose névroglique* (*Bull. de la Société anatomique*, 16 avril et 25 juillet 1890, p. 200 et 400).

2. C. Weigert, *Zur pathologischen Histologie des Neurogliafasergerüsts* (*Centratbl. f. allegem. Pathol. und patholog. Anatomie*, 1890, p. 729).

3. Il n'est d'ailleurs pas toujours facile d'établir une distinction bien tranchée entre la néoformation névroglique qui constitue la sclérose des myélites chroniques et celle que l'on rattache à un néoplasme gliomateux. On n'observe pas, sans doute, dans la syringomyélie, de corps granuleux comme dans la plupart des myélites chroniques ; mais cette particularité ne saurait nous surprendre, puisque le processus actif se développe au début dans une région dépourvue de myéline. Nous citerons, sur les rapports étroits qui unissent entre eux les processus inflammatoire et néoplasique dans les centres nerveux : P. Meyer et H. Bayer (*Archiv f. Psychiatrie und Nervenkr.*, 1882, Bd. XII, p. 39) ; R. Volkmann (*Deutsches Archiv f. klin. Medicin*, 1888, Bd. XLII, p. 433).

en conviendra, une circonstance bien exceptionnelle dans l'histoire des tumeurs, a été diversement interprété. Quel que soit le processus initial qui engendre la prolifération de la névroglie, nous pensons que, là encore, l'oblitération vasculaire et les troubles circulatoires jouent souvent un rôle important dans ce ramollissement. En effet, dans le cas de maladie de Morvan que nous avons précédemment publié, nous avons trouvé des altérations très prononcées, allant depuis l'épaississement jusqu'à l'oblitération complète, sur les vaisseaux situés au pourtour d'un nodule névroglique qui présentait tous les caractères assignés par les auteurs au gliome médullaire. Nous retrouvons donc le mécanisme de la thrombose, adopté par nous pour nos cas de myélite cavitaire. Schultze a fait à notre manière de voir cette objection sommaire que la sclérose en plaques s'accompagne parfois d'oblitération des vaisseaux sans donner lieu à un ramollissement ni à des cavités[1]. Mais l'oblitération qu'on observe d'une façon disséminée dans les vaisseaux des plaques de sclérose ne saurait être comparée, dans ses effets, à la thrombose invoquée par nous et qui s'étend à de nombreux vaisseaux, notamment aux artères importantes qui siègent de part et d'autre du canal central. Au surplus, l'existence d'une vaste nécrose du tissu médullaire par le mécanisme de l'infarctus a été récemment démontrée par un fait d'Adamkiewicz.

En outre, dans les faits rattachés par la plupart des auteurs à la syringomyélie gliomateuse, on observe assez fréquemment des altérations qui rappellent ce que l'on voit dans les myélites chroniques. Sans parler des altérations vasculaires sur lesquelles nous avons insisté à plusieurs reprises, il y a parfois des lésions de méningite qui peuvent être très développées. On en trouve un exemple dans l'affection décrite par M. le professeur Charcot et l'un de nous, sous le nom de pachyméningite cervicale hypertrophique[2], et dans laquelle il peut

1. F. Schultze, *Klinisches und Anatomisches über die Syringomyelie* (*Zeitschr. f. klin. Medicin*, 1888, Bd. XIII, p. 523).

2. Charcot et Joffroy, *Deux cas d'atrophie musculaire progressive avec lésions de la substance grise et des faisceaux antéro-latéraux de la moelle épinière* (*Archives de physiologie*, 1869, p. 354, 629 et 744). A. Joffroy, *De la pachyméningite cervicale hypertrophique*, thèse de Paris, 1873.

existe des cavités syringomyéliques. Ce sont ces lésions méningitiques qui attiraient surtout l'attention dans les faits anciens de Koller [1] et de Vulpian [2]. Simon [3] a observé aussi des plaques de méningite chronique au niveau des points où avait débuté la lésion cavitaire. Oppenheim [4] signale la méningomyélite et l'épaississement considérable des méninges dans un cas de syringomyélie dont l'origine paraît être traumatique. Dans un fait consécutif à une fracture du rachis, Silcock [5] décrit également des adhérences méningitiques et une sclérose générale de la moelle, accompagnée d'une cavité syringomyélique.

Enfin la formation de la paroi kystique par le mécanisme de la sclérose montre bien l'intervention d'une réaction inflammatoire. Cette paroi est une véritable cicatrice névroglique, dont le développement a lieu par le même processus que la condensation de la névroglie au pourtour des foyers kystiques d'hémorrhagie cérébrale. Il est même possible que cette paroi scléreuse produise par elle seule une augmentation lente et graduelle des symptômes, alors même que le processus actif a cessé d'exister ; il se passerait là des phénomènes analogues à ceux qui surviennent quand des gommes ou des tubercules guéris laissent une cicatrice qui entretient dans l'organe atteint une irritation permanente et devient parfois le point de départ de nouvelles travées scléreuses.

Mais d'un autre côté cette paroi névroglique n'est pas elle-même à l'abri d'une destruction. Lorsque les lésions initiales poursuivent leur évolution, elle peut disparaître à son tour comme le ferait une cicatrice, et cette destruction a pour conséquence l'agrandissement de la cavité.

De toute cette discussion nous croyons pouvoir tirer les conclusions suivantes :

1. H. Koller, *Meningitis spinalis*. Leipzig, 1861.
2. A. Vulpian, *Note sur un cas de méningite spinale et de sclérose corticale annulaire de la moelle épinière* (*Archives de physiologie*, 1869, p. 279).
3. Th. Simon, *Beiträge zur Pathologie und pathologische Anatomie des centralen Nervensystems* (*Archiv f. Psychiatrie und Nervenkr.*, 1874, Bd. V, p. 120).
4. H. Oppenheim, *Zur Ætiologie und Pathologie der Höhlenbildung im Rückenmark* (*Charité Annalen*, 1886, Bd. XI, p. 409).
5. A. Q. Silcock, *Case of syringomyelia* (*Trans. of the pathological Society of London*, janvier 3rd., 1888, vol. XXXIX, p. 18).

Le diagnostic de la syringomyélie, aujourd'hui encore, est parfois impossible. Les symptômes de cette lésion peuvent disparaître au milieu de la complexité de certains faits cliniques et, d'autre part, il y a des cas frustes, dans lesquels les signes donnés comme pathognomoniques ne sont pas suffisamment accentués pour en permettre le diagnostic.

Au point de vue anatomique, il y a des cas dans lesquels les lésions ne sauraient être rapportées à une tumeur gliomateuse, le terme de gliome n'ayant nullement pour synonyme celui de prolifération névroglique.

Quelle que soit la nature des lésions initiales, les troubles circulatoires, la stase veineuse, la thrombose, peuvent jouer un rôle important dans la formation des cavités.

Dans un certain nombre de faits, les lésions méningitiques, les altérations vasculaires, la structure scléreuse de la paroi névroglique, témoignent de la participation d'un processus inflammatoire au développement des lésions syringomyéliques et justifient la dénomination de *myélite cavitaire* que nous avons proposée.

REVUE CRITIQUE

LE BACILLE TYPHIQUE

Par M. le Dr J. **GASSER**

Bien avant la découverte d'Eberth, les épidémiologistes avaient proclamé la nature contagieuse de la fièvre typhoïde. Dès 1860, certains auteurs, Budd en tête[1], se basant sur l'étude approfondie de la marche des épidémies, avaient nettement affirmé l'existence d'un agent infectieux spécifique se propageant à la faveur des matières fécales, des substances organiques putréfiées : « Pour faire de la fièvre typhoïde, il faut de la fièvre typhoïde, » répondait Budd à Murchison, dont la théorie *pythogénique*[2], alors très en vogue, faisait naître le miasme typhique de la seule fermentation des matières fécales ou d'autres matières organiques. Budd fut donc un véritable précurseur des doctrines microbiennes, et sa théorie étiologique ne manquait, pour être vraie, que de la démonstration de l'agent infectieux : la voie ouverte par les travaux de Davaine et de Pasteur devait conduire à la confirmation des idées de Budd.

La première tentative de recherche du bacille typhique remonte à 1863, et se trouve consignée dans un travail de Signol communiqué à l'Académie des sciences. Cet auteur décrit des bactéries trouvées dans le sang d'animaux ayant succombé à ce qu'on appelait alors improprement *diathèse typhoïde*.

En 1864, Tigri (de Sienne) écrivit à l'Académie des sciences qu'il avait trouvé, chez un homme mort de fièvre typhoïde, de nombreuses bactéries occupant les parties centrales du système circulatoire, notamment le cœur gauche.

Deux ans plus tard, en 1866, Mégnin[3] renouvela l'observation de Signol.

1. *Typhoid fever, its nature, mode of spreading and prevention*, London, 1873. V. aussi in *the Lancet*, 1852, 1859, 1860.
2. *Treatise on the continued fevers of Great Britain*. London, 1862.
3. *C. r. Acad. des sc.*, 1866.

La même année, Coze et Feltz[1], dans leur travail sur les maladies infectieuses, décrivirent dans le sang des typhiques un bâtonnet long de 2 à 5 μ, segmenté, légèrement mobile, se rapprochant, morphologiquement, du *bacterium catenula* de Dujardin.

En 1868, Hallier[2] décrivait, comme microbes de la fièvre typhoïde, des micrococci.

A son tour, Recklinghausen[3] (1871) signala des colonies de microbes dans les abcès miliaires du rein des typhiques, et, sans vouloir se prononcer sur la valeur pathogénique de ces êtres, il fit seulement remarquer que l'agent animé de la fièvre typhoïde, si tant était qu'il existât, pourrait se rencontrer autre part que dans le sang.

L'année d'après, dans un premier travail sur la fièvre typhoïde, Eberth essaya de mettre d'accord tant d'opinions divergentes : pour lui, les microbes décrits dans le sang ou les organes internes des typhiques ne sont que des organismes introduits secondairement dans l'économie, car il ne les retrouva que sur les ulcérations intestinales en voie de nécrose ou de cicatrisation[4].

Un auteur anglais, Klein[5], publia en 1875 un mémoire qui eut un grand retentissement dans le monde savant. Klein y décrivait des organismes subissant des phases de développement diverses. Le plus souvent ces organismes se présentaient sous forme de micrococci de la dimension d'un très fin granule, dit l'auteur, atteignant fréquemment d'autre part le double du volume d'un globule sanguin. Isolés ou agglomérés, ils avaient, en général, la configuration d'une sphère, d'un sablier ou d'une fève. Les micrococci de Klein doivent être rangés aujourd'hui parmi les innombrables microbes qui pullulent dans le tube digestif.

Pour terminer l'historique de cette période des contradictions et des tâtonnements malheureux, mentionnons encore les travaux de Browicz[6], de Sokoloff[7], de Fischl[8], qui décrivirent eux aussi des microcoques variés, dans les reins, dans la rate, dans les plaques de Peyer, et sur les parois intestinales des typhiques.

Les premières notions précises sur le bacille typhique sont dues à Eberth qui publia le résultat de ses recherches, dans les *Archives* de Virchow (1880-1881), et dans le *Recueil* de Volkmann. Cet auteur trouva dans la rate et les ganglions mésentériques de malades ayant suc-

1. *Gaz. méd. de Strasbourg*, 1866.
2. *Archives de Virchow*, 1868.
3. *Verhandl. der phys. med. Gesellsch. in Würzburg*. Sitzung von 10 juin 1871.
4. *Zur Kenntniss der Bakter. Mycos.* Leipzig, 1873.
5. *Reports of the med. Officer*. London, 1875.
6. *C. r. Acad. de Cracovie*, 1875.
7. *Archives de Virchow*, 1876.
8. *Prager med. Wochensch.*, 1878.

combé à la fièvre typhoïde, et uniquement chez ces malades, un microbe qui depuis a été considéré comme l'agent pathogène de la maladie.

Klebs[1] contrôla la découverte d'Eberth, et décrivit, outre les bacilles signalés par son prédécesseur, des filaments qui ne seraient que des bacilles d'Eberth à un stade de développement plus avancé, et à l'intérieur desquels se formaient des spores. Koch[2] contesta l'existence de ces filaments, et prit parti pour Eberth.

D'autres travaux confirmatifs furent publiés en Allemagne par un élève de Friedländer, Mayer[3] et, en Angleterre, par J. Coats[4] et Crooke[5].

Néanmoins, la preuve était loin d'être faite. La morphologie du bacille d'Eberth, on le verra dans la suite de cette étude, n'a rien d'absolument caractéristique. La méthode des cultures sur milieu solide (Koch venait de l'inventer) permit à Gaffky[6] d'isoler, de cultiver le bacille typhique, et d'en établir ainsi d'une façon très heureuse l'étude morphologique et biologique.

Depuis les travaux fondamentaux d'Eberth et de Gaffky, l'étude du bacille typhique s'est accrue de nombreux points nouveaux que nous signalerons plus aisément chemin faisant.

Morphologie et coloration. — Lorsqu'on examine à un grossissement suffisant (ocul. 1, obj. 1/12 Leitz) une culture pure du bacille d'Eberth, on voit s'agiter dans le champ du microscope des bacilles trois fois plus longs que larges. C'est cette motilité qui frappe tout d'abord.

Si l'on observe avec attention cette préparation non colorée, on se rend déjà compte que les formes du bacille que l'on a sous les yeux ne sont pas identiques : en un mot, que cet organisme est polymorphe. En outre, on peut aussi constater que souvent le contenu n'est pas homogène, qu'il semble y avoir aux deux extrémités une accumulation de protoplasma délimitant un espace central réfringent.

Mais tous ces détails de structure, et d'autres encore, apparaissent beaucoup plus nettement après action des matières colorantes.

Le bacille de la fièvre typhoïde se colore assez mal par les couleurs d'aniline. Ce fait reconnu par Eberth, plus ou moins contesté par Gaffky, est aujourd'hui accepté par la plupart des bactériologistes ; on peut expliquer ce fait par la facilité avec laquelle le bacille se décolore partiellement sous l'influence des lavages nécessités pour l'établissement des préparations. Nous avons toujours réussi à le colorer facilement, en ayant soin de ne pas faire agir l'eau directement sur la préparation, mais en enlevant l'excédent de matière colorante à l'aide du papier à filtrer, ou avec un filet d'eau dirigé sur un coin de la lamelle,

1. *Arch. für experim. Path.* 1881.
2. *Mittheil. aus dem kais. Gesundheits.* Bd. I.
3. Thèse de Berlin, 1881.
4. *British med. Journal*, 25 mars 1882.
5. *Ibid.*, 1er juillet 1882.
6. *Mittheil. aus dem kaiserl. Gesundheitsamte.* Bd. II, pp. 372-403.

et entraînant ainsi par capillarité l'excès de réactif nuisible à la bonne observation.

On peut se servir, pour l'étude du bacille d'Eberth, de diverses couleurs basiques d'aniline en solution hydro-alcoolique : violet de gentiane, brun de Bismarck, bleu de méthylène, fuchsine, etc. On obtient de belles préparations par l'emploi de la solution de Löffler (bleu de méthylène alcalinisé) ou de Ziehl. Une parcelle du raclage d'un organe typhique, ou une anse de culture pure du bacille d'Eberth, est étendue sur une lamelle, séchée à l'air, passée trois fois dans la flamme d'un bec Bunsen, puis immergée dans la solution colorante pendant quelques minutes. On lave très rapidement à l'eau, ou bien on se contente d'enlever, comme nous l'avons indiqué plus haut, l'excès de matière colorante ; la préparation, séchée au courant d'air, est montée dans le baume.

Ainsi mis en évidence, le bacille d'Eberth apparaît comme un organisme grêle, aux extrémités arrondies, deux ou trois fois plus long que large, d'une longueur de 2 à 3 μ. Cette description n'est pas complète. En effet, aucun autre organisme n'est plus divers d'apparences, n'est plus polymorphe que le bacille d'Eberth, et cela dans un même milieu de culture. A côté de la forme générale et un peu schématique que nous venons de lui reconnaître, il peut présenter de moins grandes dimensions en longueur, arriver même à ressembler à un microcoque. D'autres fois, et cela s'observe quand on ressème de vieilles cultures dans du bouillon nutritif, ou dans du lait stérilisé, il atteint des proportions véritablement gigantesques. Ce n'est plus 2 ou 3 μ qu'il mesure, c'est 5, 6, 7 et même 8 μ en longueur sur 2 ou 3 en largeur. Il arrive même de constater dans les préparations de véritables filaments se rapprochant par leurs dimensions de certains filaments charbonneux. MM. Vaillard et Vincent nous en ont montré dans du bouillon de rate qui mesuraient plus de 120 μ. L'objection possible que ces formes se rapportent à des bactéries autres que le bacille typhique tombe devant ce fait qu'il est facile de revenir au type le plus fréquent (bacille long de 2 à 3 μ) par des ensemencements sur agar-agar.

On voit encore autre chose sur les préparations colorées ; c'est au centre du bacille un espace rond ou ovoïde non coloré, contrastant avec les extrémités plus ou moins teintées, espace qui avait déjà été vu par Mayer et Friedländer, mais que M. Artaud surtout a bien étudié [1]. « La caractéristique du bacille, dit ce dernier auteur, lorsqu'il a subi l'action des matières colorantes, est de présenter un centre clair, à peine teinté, et deux extrémités très colorées. Ce fait lui donne un aspect tout spécial et le fait ressembler à une petite navette, d'où le nom de *bacille en navette* qu'on peut volontiers lui attribuer... Les dimensions du bacille typhique peuvent varier, mais la forme est toujours la même.

1. *Étude sur l'étiologie de la fièvre typhoïde.* Thèses de Paris, 1885.

On voit tantôt des bacilles courts et trapus, tantôt des bacilles grêles et élancés; mais toujours ils ont un centre clair et deux extrémités colorées. » Plus loin, M. Artaud dit encore : « L'existence d'une partie claire au centre du bacille nous paraît être un élément de diagnostic différentiel du bacille typhique d'avec les autres bacilles. »

Nous considérons l'affirmation de M. Artaud comme trop exclusive. On connaît en effet d'autres bactéries présentant un espace clair central analogue à celui du bacille typhique. D'autre part, on ne le rencontre pas constamment, et tous les bacilles typhiques ne sont pas des bacilles en navette. On observe surtout ces formes dans le cas de développement rapide (le bouillon en contient déjà au bout de vingt-quatre heures), ou bien lorsque le bacille se trouve dans de mauvaises conditions d'existence ou qu'il est gêné dans son développement (vieilles cultures, cultures additionnées d'un acide). Faut-il voir dans l'espace clair une spore, suivant certains auteurs? A cet égard nous adopterons l'opinion de MM. Chantemesse et Widal qui font de l'espace clair une dégénérescence partielle du bacille, une sorte de cadavérisation du centre qui ne se laisse plus imprégner par les matières colorantes. Il en résulte une multiplication du bacille par scissiparité, l'espace clair étant appelé à se fracturer. Nous avons pu observer la réalisation de ce mécanisme dans des préparations où l'on voyait nettement un des côtés de l'espace clair faire défaut, tandis que les deux extrémités s'agitaient en sens inverse l'une de l'autre, reliées ensemble par une sorte de filament représentant l'autre côté encore intact de l'espace clair. Nous trouverons, en étudiant la sporulation, d'autres raisons qui nous autoriseront à rejeter comme spore le point central réfringent du bacille d'Eberth.

Un autre caractère important du bacille typhique est sa motilité.

Le bacille typhique se déplace non seulement dans le champ du microscope, mais il exécute autour de ses axes des mouvements vibratoires que l'on pourrait comparer aux oscillations du nystagmus. Ces mouvements sont plus lents chez les formes allongées, et présentent plutôt une apparence ondulatoire.

Quelques auteurs ont pensé que cette motilité du bacille typhique pouvait être due à la présence de cils vibratiles, comme l'avaient déjà montré pour de grosses bactéries mobiles Koch et Neuhauss. La méthode du premier consiste à traiter la préparation sèche par l'extrait de bois de campêche et ensuite par l'acide chromique ou le liquide de Müller. Le second fait bouillir cinq minutes la préparation sèche avec de l'encre, la laisse un quart d'heure dans une solution tiède et faible de chromate de soude, et recommence deux ou trois fois l'opération jusqu'à ce qu'il ait atteint le résultat voulu.

C'est à Löffler que l'on doit d'avoir nettement mis en évidence l'existence de cils vibratiles sur le bacille typhique. Cette constatation, il put la faire pour tous les bacilles mobiles, à l'aide d'une technique spéciale que nous allons résumer.

Löffler[1] fait agir successivement sur ses préparations un mordant et une solution colorante.

1° *Mordant.* — A 10 cc. d'une solution aqueuse de tannin à 20 p. 100, on ajoute goutte à goutte une solution aqueuse de sulfate de fer jusqu'à ce que le liquide soit violet noir. On ajoute ensuite 3 ou 4 cc. d'une décoction de campêche (1 partie de bois pour 8 parties d'eau), ce qui donne un liquide d'une teinte violet sale; il ne faut pas aller jusqu'à un précipité granuleux. Cette solution se conserve plusieurs jours en se fonçant; elle se couvre parfois d'une pellicule, et sur les parois du vase apparaissent des masses noires : le liquide peut quand même servir. Le mieux est de le conserver dans des vases clos. Une addition de 4 à 5 cc. d'une solution à 5 p. 100 d'acide phénique le rend plus facile à conserver sans lui enlever sensiblement de ses qualités comme mordant.

2° *Solution colorante.* — A 100 cc. d'une solution aqueuse saturée d'aniline, on ajoute 1 cc. d'une solution à 1 p. 100 d'hydrate de soude, de façon à lui donner une réaction franchement alcaline; ensuite 4 à 5 grammes de violet de méthyle, ou de bleu de méthyle ou de fuchsine; on agite jusqu'à dissolution. Ces solutions concentrées se conservent plusieurs semaines.

Quand le liquide à étudier est pauvre en albumine, en matières muqueuses ou en sels, on l'étend directement sur la lamelle. Dans le cas contraire, on en dilue une petite quantité dans une goutte d'eau distillée, puis un peu de celle-ci dans une autre, et ainsi de suite jusqu'à ce qu'on ait un liquide très pauvre en albumine.

Les lamelles préparées sont soumises au mordant et légèrement chauffées jusqu'à ce que le liquide fume faiblement. Puis, on lave pour enlever toute trace de mordant. On met ensuite 2 ou 3 gouttes de la solution colorante sur la lamelle et on chauffe très modérément jusqu'à ce que la teinte soit suffisamment foncée. On lave et on monte.

Un récent travail du même auteur[2] a confirmé ces premières recherches. Le bacille typhique a plusieurs flagella, très fragiles, se détachant facilement du corps du bacille, et qui se voient surtout sur des cultures âgées de 5 à 8 heures, obtenues sur sérum fraîchement coagulé.

Notons enfin une autre réaction du bacille d'Eberth : il se décolore par la méthode de Gram; c'est là un signe précieux dont nous nous servirons pour établir le diagnostic différentiel.

En décrivant les formes du bacille typhique, Gaffky avait déjà

1. Löffler, *Nouvelle méthode de coloration des micro-organismes.* (*Centr. f. Bakter.*, 1888, p. 209). Nous empruntons les détails qui suivent à l'analyse de M. Duclaux *in Annales de l'Inst. Pasteur*, 1889, p. 495.

2. Löffler, *Weitere Untersuchungen über die Beizung und die Färbung der Geisseln bei den Bakterien.* (*Centralbl. f. Bakter.*, Bd III, p. 625). Analysé in *Archives de méd. expér.*, 1890.

signalé l'existence, à l'une des extrémités du bâtonnet, d'une petite sphère claire, réfringente; et, concluant d'après ce qui se passe chez d'autres espèces microbiennes, il avait admis qu'il s'agissait là de véritables spores. Seitz[1] ne put faire cette constatation sur des bacilles provenant, soit de cultures sur pommes de terre, soit de cultures dans le bouillon ou l'agar, laissées de deux à cinq jours à la température du corps. Chantemesse et Widal[2] furent plus heureux, et virent, sur des pommes de terre ensemencées et laissées quatre ou cinq jours à 38°, des bacilles munis de spores, évidentes d'après eux. Ce seraient de petites sphères, parfois de petits corps plus longs que larges, dont les dimensions transversales paraissent supérieures à celles du corps même du bacille. Ces spores seraient inattaquables par les solutions de couleurs d'aniline.

Buchner[3] montra que sur les bacilles typhiques cultivés dans de certaines conditions, en particulier sur la pomme de terre à 37° on voit apparaître au bout de quelques jours, à l'une ou aux deux extrémités, des points clairs, arrondis, réfringents, qui paraissent être des spores. Il n'en est rien cependant; Buchner a prouvé que ces prétendues spores semblent s'être effectuées sur la pomme de terre à réaction acide; si l'on alcalinise la pomme de terre, ces spores n'apparaissent plus. Pour les mettre en évidence également, il suffit de cultiver le bacille dans des conditions qui lui sont peu favorables, sur l'agar à l'abri de l'air, ou bien dans un milieu additionné de matières colorantes, comme le fit Birch-Hirschfeld. Cela donne déjà à penser qu'il s'agit là de formes d'involution.

Buchner montra en outre que ces prétendues spores terminales, loin d'être réfractaires aux matières colorantes, se colorent *plus rapidement* et d'une façon *plus intense* que le reste du bacille. Il en conclut très légitimement qu'il s'agit là d'une sorte de condensation du protoplasma, remarquable par son pouvoir chromophile, et non d'une spore.

On aperçoit encore, ainsi que nous l'avons dit, soit dans la continuité, soit aux extrémités du bacille typhique, *après coloration*, des points clairs, ne fixant nullement la matière colorante. On les a également confondus avec des spores. Mais Buchner montra qu'il s'agit là de vacuoles dues à la rétraction du protoplasma.

Les arguments biologiques invoqués par Buchner pour nier l'existence des spores sont tout aussi décisifs : les bacilles présentant ces prétendues spores résistent moins bien à la dessiccation, moins bien aussi à l'action de la chaleur, que les bacilles privés de ces spores. Tout concorde donc pour établir qu'il ne s'agit pas là de spores, mais bien au contraire de formes régressives, d'involution.

1. *Centralbl. für klin. Med.* 1887, p. 267.
2. *Arch. de physiol.* mars 1887.
3. Buchner, *Sur les prétendues spores du bacille typhique.* (*Centralbl. f Bakteriol.*, 1888, pp. 353 et 385).

Ces faits importants ont été contrôlés et vérifiés par Pfuhl[1], qui arriva aux mêmes conclusions que Buchner.

MM. Vaillard et Vincent ont fait une observation qui dépose dans le même sens. Du bouillon de rate humaine, ensemencé avec des bacilles provenant d'une rate de typhique, contenait au bout de soixante jours une grande quantité de bacilles de longueur variée, dont un bon nombre dépassant 120µ. Tous ces filaments renfermaient des corps brillants, réfringents, ne s'imprégnant pas des couleurs d'aniline, et disposés en série linéaire comme les spores dans un filament charbonneux. Le même bouillon était peuplé au seizième jour des mêmes filaments, mais dépourvus de corpuscules. La résistance à la dessiccation était plus grande pour ces derniers que pour les filaments à corpuscules. En étudiant la résistance à la chaleur de ces formes bizarres, MM. Vaillard et Vincent ont vu que ces filaments *sporulés* (?) périssaient après un séjour de dix minutes à 54°, alors que le bacille typhique ordinaire résiste dix minutes à 55°.

Enfin, Birch-Hirschfeld[2] a montré qu'un centimètre cube d'une solution à 1 p. 100 de sulfate de rosaniline ou de rouge de phloséine, mélangé à 6 centimètres cubes de bouillon, colore au bout de deux jours le bacille typhique, et surtout les spores qui se traduisent à l'œil par une masse arrondie très fortement colorée. Il croit y voir un argument en faveur de l'opinion qu'il s'agit là de véritables spores.

Quand on colore par la solution iodo-iodurée de Gram (solution de Lugol) des préparations de bacilles provenant de cultures sur le bouillon, on observe, après immersion d'une ou deux minutes dans le bain colorant, des bacilles très faiblement teintés d'un jaune pâle tirant sur le vert; les extrémités des bacilles se présentent sous l'aspect de corps ronds un peu plus colorés que le reste du bâtonnet; il est facile de délimiter les contours de ces corps par des mouvements de la vis micrométrique; à un moment donné de l'observation, ils apparaissent nettement sphériques et reliés l'un à l'autre par des filaments latéraux délimitant un espace central. Cette image se voit assez nettement avec le système ocul. 5, obj. 1/12 de Leitz, lorsque la mise au point est déjà faite pour les extrémités du bacille, et pas encore pour la partie médiane, c'est-à-dire quand ces extrémités sont dans un plan d'observation plus élevé que le reste du bacille. Ces terminaisons sphériques pourraient en imposer pour des spores; mais il est facile de se rendre compte qu'on a affaire[3] à un effet d'optique microscopique, la coloration plus intense des points extrêmes par l'iode tenant précisé-

1. Pfuhl, *Zur Sporenbildung der Typhus-bacillen*. (*Centralbl. f. Bakter.*, 1888, p. 769).

2. *Cultures des bacilles typhiques dans les milieux colorés*. (*Arch. für Hyg.* 1888, p. 341 et *Centr. f. d. m. Woch.*, 1888, p. 439).

3. Gasser. *Études bactériologiques sur l'étiologie de la fièvre typhoïde*. Paris, 1890.

ment à ce que ces extrémités se présentent fréquemment un peu de champ, et par conséquent sous une plus forte épaisseur que le reste du bacille.

L'ensemble de ces données tant morphologiques que biologiques montre donc que le bacille typhique ne présente pas de véritables spores.

Recherche du bacille typhique sur le cadavre. — On peut avoir à rechercher séance tenante à l'autopsie le bacille typhique. Pour cela on n'a qu'à plonger un fil de platine stérilisé dans l'organe supposé habité, après en avoir cautérisé la surface avec une baguette de verre rougie, par exemple. Il est plus sûr de faire, avec des couteaux stérilisés, des sections successivement perpendiculaires, pourvu toutefois que l'organe soit suffisamment volumineux, et surtout si la mort remonte à un certain nombre d'heures. A l'aide d'une aiguille de platine stérilisée, on recueille sur la dernière surface de coupe un peu de la substance de l'organe examiné. Dans les deux cas, on étale sur une lamelle, on sèche, on fixe par la chaleur et on colore.

Pour étudier la topographie et les rapports des bacilles dans les organes des typhiques, il est de toute nécessité de recourir à la confection des coupes. C'est ainsi que procéda Eberth lorsqu'il découvrit son bacille; il se contentait d'éclaircir par l'acide acétique des coupes de divers organes durcis dans l'alcool; Koch, le premier, essaya et réussit la coloration des bacilles sur les coupes par le brun de Bismarck; Mayer usa du violet de gentiane; Gaffky plongeait, après durcissement dans l'alcool, ses coupes dans une solution alcoolique concentrée de bleu de méthylène, additionnée d'eau distillée. M. Artaud modifia la technique de Gaffky, qui ne lui donnait que des résultats incomplets ; il pratiqua les coupes à examiner sur des organes congelés, et il employa comme liquide colorant une solution alcoolique saturée de bleu de méthylène additionnée d'un tiers d'eau distillée. Après vingt-quatre heures de séjour dans ce bain, les coupes étaient lavées à l'eau distillée, déshydratées par l'alcool absolu, éclaircies par l'essence de térébenthine et montées dans le baume de Canada. Le violet de gentiane et le violet de méthyle 5 B donnèrent également à cet auteur de bons résultats.

Seitz [1] obtint aussi des coupes satisfaisantes par l'emploi des solutions de Löffler ou de Ziehl. On laisse la coupe tremper une demi-heure, on la lave rapidement dans de l'eau acidulée à 1 p. 100 d'acide acétique, on décolore, on déshydrate par l'alcool, on éclaircit à l'essence et on monte dans le baume.

M. Legry [2] a adopté pour l'étude du foie typhique une modification

1. Seitz, *Études bactériologiques sur l'étiologie du typhus*, in-8, Munich, 1886.
2. Legry, *Contribution à l'étude du foie dans la fièvre typhoïde*. Th. de Paris, 1890.

d'un procédé employé par Kühne, due à M. Toupet. Voici comment on doit opérer. Laisser les coupes pendant cinq minutes environ dans une solution à 1 p. 100 de carbonate d'ammoniaque à laquelle on a ajouté une dizaine de gouttes (pour 20 grammes de solution de carbonate d'ammoniaque par exemple) d'une solution aqueuse saturée de bleu de méthyle 6 B. Laver les coupes pendant deux ou trois secondes dans un cristallisoir rempli d'une solution d'acide acétique à 1 p. 100. Laver ensuite à l'eau distillée pendant quelques minutes. Déshydrater avec de l'huile d'aniline saturée de fluorescéine. Passer au xylol. Monter au baume. On obtient ainsi des coupes d'un bleu verdâtre; les microbes sont colorés en bleu.

Il est inutile d'ajouter que les recherches du bacille typhique sur le cadavre doivent être complétées par des ensemencements de parcelles d'organes frais sur la gélatine, l'agar, le bouillon ou la pomme de terre.

Par l'emploi de ces diverses méthodes de coloration, il est facile de retrouver le bacille d'Eberth dans les divers organes d'un malade qui vient de succomber à la fièvre typhoïde. Dès le début de ses recherches, Eberth obtint des résultats positifs. Koch trouva les bacilles dans la moitié des cas qu'il examina. Mayer, dans 20 cas de fièvre typhoïde, rencontra 16 fois le bacille d'Eberth.

Gaffky publia des examens plus probants encore : sur 28 cas de typhus abdominal, il réussit à voir 26 fois des amas de bacilles. E. Fränkel et Simmonds ont pu également isoler et cultiver le bacille typhique 25 fois sur 29 autopsies, Rheiner 5 fois sur 7, Seitz 22 fois sur 24, et A. Fränkel, Neumann, Kefuhl et Merkel l'ont obtenu presque constamment.

Les organes où l'on trouve surtout le bacille typhique sont, par ordre de fréquence, la rate, les ganglions mésentériques, le foie, les plaques de Peyer, les tuniques et villosités intestinales, etc.

En général, le bacille d'Eberth est disposé dans les organes à l'état d'infiltration, ou en amas plus ou moins volumineux, plus ou moins nombreux. C'est ce qu'avaient fait connaître Eberth et Gaffky ; Artaud montra en outre que les amas pouvaient être formés à l'occasion par des bacilles de la putréfaction, fait que Gaffky avait nié, en disant que la présence des amas sur une coupe suffisait pour diagnostiquer le bacille typhique d'avec celui de la putréfaction. La méthode de Gram lève parfaitement les doutes en pareil cas : elle colore les bacilles de la putréfaction, et décolore ceux de la fièvre typhoïde.

Les amas se présentent sous la forme de taches arrondies, de la dimension d'une grosse cellule lymphatique. A un grossissement suffisant, et en examinant les bords de ces amas, aux endroits où les éléments qui les composent sont moins pressés les uns sur les autres, on peut les voir constitués par l'agglomération d'une infinité de bacilles d'Eberth. Sur les coupes de rate ou de ganglions, on les aperçoit situés en

plein tissu, au milieu des cellules lymphatiques, sans qu'il soit possible de préciser leurs rapports avec les éléments des tissus soumis à l'influence du processus typhique.

Infiltrés, les bacilles typhiques sont répandus, isolés, entre les éléments lymphatiques.

M. Legry a montré que ces micro-organismes, dans le foie, se présentent généralement en groupes, au nombre de 4, 5, 6, 7 et même davantage, dans les capillaires ; parfois on voit quelques microbes dans une veine sus-hépatique, formant un amas qui se prolonge dans le capillaire voisin.

Sur les coupes d'intestin, les bacilles se rencontrent dans les parties moyennes où ils sont mêlés à des bacilles indifférents. Artaud ne les a pas constatés à la surface des plaques de Peyer, tandis que Chantemesse et Widal les y ont vus constamment.

Passage du bacille typhique de la mère au fœtus. — Depuis que MM. Straus et Chamberland, par leurs recherches bien connues, ont montré que divers microbes pathogènes, la bactéridie charbonneuse notamment, sont susceptibles de franchir la barrière placentaire, et de passer de la mère au fœtus, cette constatation a été faite pour divers autres microbes, le bacille d'Eberth en particulier.

Neuhauss[1] a pu cultiver le bacille typhique retiré du foie et de la rate d'un fœtus de femme morte de fièvre typhoïde; de même M. Chantemesse avec le placenta d'une grossesse de quatre mois, au douzième jour d'une fièvre continue.

Eberth[2] aussi signala une observation analogue : une femme enceinte avorte d'un fœtus à la fin de la troisième semaine d'une dothiénentérie. Eberth fit des cultures avec le sang, les poumons et la rate du fœtus, qui se développèrent avec les caractères ordinaires des cultures de bacille typhique. Des études de contrôle entreprises sur des fœtus de femmes non typhiques, n'ont jamais donné de semblable résultat.

Enfin, récemment, Hildebrandt[3] et Ernst[4] ont publié de nouveaux exemples de ce passage; ce dernier auteur en particulier décrit de véritables embolies bacillaires siégeant dans l'artère splénique d'un fœtus de 7 mois, né au cours d'une fièvre typhoïde.

Recherches sur le vivant. Sang et taches rosées. — Les observateurs qui s'occupèrent pour la première fois du bacille typhique essayèrent de le retrouver sur le vivant. Mais c'est en vain que Gaffky le chercha au niveau des taches rosées et dans le sang de l'avant-bras. Infructueuses aussi furent les tentatives de Fränkel et Simmonds sur le sang

1. *Recherche du bacille typhique sur le vivant.* (*Berlin. klin. Woch.* 1886 nº 24).
2. *Le bacille typhique passe-t-il au fœtus?* (*Fortschr.der Med.*, VII, 5, p. 161).
3. *Fortschr. der Med.*, VII, nº 23.
4. *Berlin. klin. Woch.*, 1889, p. 994.

des doigts, pendant le 3e et le 4e septénaire de la fièvre typhoïde, de Pfuhl[1], de Merkel[2], de Seitz, de Lucatello[3], etc.

Le premier qui réussit à mettre en évidence la présence du bacille d'Eberth dans le sang des taches rosées, fut R. Neuhauss[4] qui commença une première série de recherches sur 6 malades présentant une éruption de taches lenticulaires. Sur 48 tubes ensemencés avec le sang des taches rosées et de l'avant-bras, 3 seulement donnèrent des résultats; ils provenaient de 3 malades différents et uniquement des taches rosées. Les micro-organismes de ces cultures se coloraient difficilement par les couleurs d'aniline. C'étaient des bâtonnets courts, relativement épais, à extrémités arrondies; leur longueur était d'environ le quart du diamètre des globules rouges. Ils présentaient de nombreux filaments, et étaient animés d'un vif mouvement. Les inoculations à des souris déterminaient la mort avec hypertrophie, vive injection et ramollissement de la rate, tuméfaction des ganglions mésentériques et des plaques de Peyer, présence dans ces organes de bacilles se cultivant sur la gélatine avec les caractères du bacille d'Eberth.

Dans une autre circonstance, Neuhauss[5] fit encore l'examen du sang de 9 typhiques. Tous les tubes ensemencés restèrent stériles, à l'exception de 6 d'entre eux provenant de taches rosées de 6 malades différents, et contenant le bacille d'Eberth.

En somme, sur 15 typhiques examinés par Neuhauss, 9 ont présenté le bacille et comme ce bacille provient des taches, ces dernières sont vraisemblablement dues à des embolies cutanées formées par les micro-organismes. Rütimeyer[6] obtint aussi des résultats positifs.

Phillippowicz fut le premier à conseiller d'aller puiser dans la rate le sang que l'on veut examiner. Cette tentative, qui lui donna des résultats positifs dans quatre cas, fut renouvelée par Lucatello avec succès dix fois sur dix-sept cas, et surtout par MM. Chantemesse et Widal. Ce procédé de recherche consiste, après nettoyage rigoureux de la région, à plonger aseptiquement dans la rate un trocart capillaire, et à ensemencer, sur des milieux de culture variés, les quelques gouttes de sang que l'on fait sourdre. L'opération pratiquée en pleine période d'état donne généralement des résultats positifs, tandis qu'elle est toujours négative quand elle est faite sur un convalescent.

Ces recherches et des expériences comparatives sur les animaux

1. Pfuhl, *Deutche militärarzte Zeitschrift*, 1886, p. 23.
2. Merkel, *Münch. med. Woch.*, 1886, p. 491.
3. Lucatello, *Sur la présence du bacille typhique dans la rate*. (*Boll. d'accad. de Genova*, II, 3, 1887).
4. Neuhauss, *Nouvelles recherches sur le bacille typhique*. (*Berl. Klin. Woch.*, 1886, p. 389).
5. Neuhauss, *loc. cit.* p. 389.
6. Rutimeyer, *Recherche du bacille typhique sur le vivant*. (*Corresp. bl. für Schweiz. Aerzte*, p. 397, 1887).

ont amené les auteurs, Wyssokowitch [1] en particulier, à admettre que les bactéries ne séjournent pas dans le sang périphérique. En effet, si l'on injecte, comme ce dernier expérimentateur, une culture pure de bacilles typhiques dans les veines d'un lapin, et si l'on sacrifie l'animal au bout de 18 heures, on trouve, après ensemencement des organes sur plaques de gélatine, un nombre de colonies variable suivant l'organe : 242 pour la rate, 200 pour la moelle osseuse, 12 pour le foie, aucune pour le cœur.

Ces notions sont importantes, car, bien que la constatation permanente d'un microbe dans les organes d'un malade donné ne soit pas toujours suffisante pour établir une relation de cause à effet, et qu'il faille y ajouter l'inoculation aux animaux, elle n'en constitue pas moins une preuve sérieuse de la spécificité de l'organisme rencontré.

Matières fécales. — Les bactériologistes qui avaient cherché le microbe de la fièvre typhoïde dans le sang du malade, devaient forcément le chercher dans les matières fécales, dont le rôle considérable dans la propagation des épidémies était déjà établi. C'est pourquoi Gaffky, Pfuhl, Eisenberg [2], entreprirent des expériences dans ce sens, mais sans résultat.

Pfeiffer [3] fut plus heureux; Fränkel et Simmonds, Merkel, Seitz, firent des examens plus positifs encore, et montrèrent que les résultats négatifs auxquels ils étaient parfois arrivés étaient dus à la diète où l'on tenait les malades examinés.

Wiltschur [4] rencontra même le bacille d'Eberth dans un cas de dothiénentérie apyrétique, et dans un autre de fièvre typhoïde bénigne.

L'inconvénient, la difficulté de ces sortes d'examens est la liquéfaction rapide des plaques de gélatine sous l'influence des microbes autres que le bacille d'Eberth. MM. Chantemesse et Widal ont utilisé la résistance du bacille typhique à l'acide phénique pour empêcher le développement des microbes étrangers. Leur procédé, qui a depuis été perfectionné, leur a donné de bons résultats. Nous réservant de revenir plus en détail sur cette action de l'acide phénique, nous nous contenterons de dire ici qu'en ensemençant dans 10 centimètres cubes de gélatine additionnée de 5 ou 6 gouttes de solution phéniquée à 5 p. 100 une anse de matières fécales typhiques, on arrive généralement à obtenir, sur les plaques confectionnées avec cette gélatine, des colonies plus ou moins nombreuses du bacille d'Eberth, sans que l'observation soit gênée par la présence de colonies d'autres micro-organismes, ni par la liquéfaction de la gélatine.

1. Wyssokowitch, *Ueber die Schicksale der im Blut injicirten microorganismen im Körper der Wormblüter* (*Zeitschrift f. Hyg.* Bd. I).
2. Eisenberg, *Bakteriol. Diagnostik*, 1886.
3. Pfeiffer, *Ueber den Nachweis der Typhus bacillen im Darminhalt und Stuhlgang*. (*Deutsch. med. Woch.*, 1885, p. 500).
4. Wiltschur, *Recherches bactér. sur le bacille de la f. typh. Wratsch.*, 1886, nº 25.

Urines. — Toutes les recherches du bacille typhique dans les urines ont montré que le bacille ne pouvait se trouver dans l'appareil urinaire que grâce à une complication rénale de la fièvre typhoïde. C'est ce qu'avait déjà vu en 1879 le professeur Bouchard; c'est ce qui lui permit d'édifier, au congrès de Londres, sa belle théorie des néphrites infectieuses.

C'est ce que Seitz vérifia sur deux cas de fièvre typhoïde dans lesquels l'urine avait conservé sa réaction acide, et contenait une certaine quantité d'albumine, quantité proportionnelle au nombre des microbes trouvés dans les cultures.

Wyssokowitch, dans ses expériences sur les animaux, ne put jamais trouver de bacille dans l'urine, excepté dans les cas où il constata des lésions rénales (infarctus ou foyer gangreneux) après infection par des staphylocoques ou des streptocoques. Il établit cette conclusion « qu'une élimination physiologique des microbes par les reins ne s'observe pas, et que la présence des microbes pathogènes dans l'urine est toujours liée à des localisations morbides de l'appareil uropoiétique ».

Toutes les fois qu'un typhique a présenté de l'albumine rétractile dans ses urines, on a toujours constaté l'existence du bacille typhique, et une lésion rénale à l'autopsie.

Cette affirmation, Neumann l'a démontrée juste encore récemment [1].

Sur 48 examens de fièvre typhoïde, il a constaté onze fois dans les urines le bacille d'Eberth, accompagné deux fois du staphylococcus pyogenes aureus. Dans tous ces cas positifs, il existait une affection rénale caractérisée par de petits foyers bacillaires dans le parenchyme, entourés de petits nodules lymphoïdes qui englobaient les tubes urinaires. Ce même auteur a remarqué que ces foyers bacillaires du rein étaient d'autant plus abondants que la poussée de taches lenticulaires était plus forte. Toutefois, l'accord n'est pas unanime sur ce point, comme le montre la discussion qui a suivi la communication de Neumann à la Société de médecine de Berlin.

Infections secondaires. — On a étudié, au point de vue bactériologique, un certain nombre des complications phlegmasiques survenant au cours ou au déclin des fièvres typhoïdes. Il était intéressant de rechercher à quel point les conclusions si nettes de M. le professeur Straus sur la suppuration [2] pouvaient s'appliquer par exemple aux abcès de la fièvre typhoïde, si les érysipèles secondaires étaient le fait de leur micro-organisme spécifique, de quel parasite relevaient les pneumonies des typhiques, etc. Cette étude est à peine ébauchée, et il

1. Neumann, *Les Bacilles typhiques dans les urines.* (*Soc. de méd. int. de Berlin*, 22 janvier 1890).

2. Straus, *Du rôle des micro-organismes dans la production de la suppuration* (*Soc. de biol.* 13 décembre 1883).

reste beaucoup à faire dans ce sens. Quelques travaux récents mis en regard des premières observations appellent de nouvelles recherches; en tout cas, dès maintenant, nous pouvons déjà rejeter comme trop exclusive la proposition de certains auteurs qui pensent que jamais le bacille d'Eberth, inoculé, ne produit de suppuration, d'érysipèle ou de gangrène. On conçoit bien, il est vrai, que les ulcérations de l'intestin dues au bacille typhique puissent livrer passage à des bactéries pathogènes, aux microbes de la suppuration par exemple : d'où infection nouvelle, infection secondaire, se greffant sur l'infection typhique, primitive, et déterminant, plus ou moins loin du lieu de pénétration, des lésions diverses.

C'est à cette hypothèse que s'étaient ralliés Fränkel et Simmonds [1], en décrivant le staphylococcus pyogenes aureus dans un cas de parotidite et dans un abcès sous-cutané au cours d'une fièvre typhoïde. Ils avaient fait également la même observation sur un phlegmon rétro-tonsillaire. MM. Chantemesse et Widal disent avoir examiné deux fois le pus d'abcès développé dans le cours de la fièvre typhoïde, et toujours avoir rencontré les micro-organismes vulgaires de la suppuration.

Voici quelques-unes des principales recherches microbiennes faites par divers auteurs sur des organes infectés secondairement.

Dans la rate, E. Fränkel [2] a trouvé des microbes analogues au pneumocoque de Friedländer, Seitz de gros cocci, Chantemesse et Widal des diplocoques nombreux à côté de bacilles typhiques.

Dans l'endocarde et les ganglions mésentériques d'un autre cas, Senger [3] a vu le streptocoque pyogène.

Seitz a rencontré dans des plaques d'érysipèle secondaires le microbe spécifique de cette affection, et, en faisant des plaques de gélatine avec la rate du même sujet, il a pu cultiver simultanément le streptocoque de l'érysipèle et le bacille typhique.

Dans un cas de gangrène consécutif à la dothiénentérie, Escherich reconnut des streptocoques.

Th. Dunin [4] fit des cultures avec le pus d'otites moyennes suppurées au cours de la fièvre typhoïde, et il obtint des colonies de *staphylococcus pyogenes aureus* et de *staphylococcus pyogenes albus*. C'est à ces derniers organismes que l'auteur rapporte les thromboses veineuses du cours ou du déclin de la maladie.

Les accidents laryngés et pharyngés de la fièvre typhoïde furent

1. E. Frænkel et Simmonds, *Die ætiologische Bedeutung des Typhus bacillus.* Hamburg und Leipzig, 1886.
2. A. Frænkel, *Zur Lehre v. d. path. Eiyenschaft. d. Typhus bacillen* (*Centralbl. für Klin. med.*, 1886, n° 10).
3. Senger, *Ueber eine von typhœsen Darmgeschwuren ausgehende secundäre infections.* (*Deutsche med. Woch.*, 1886, n° 4).
4. Th. Dunin, *Suppurations et thromboses au cours de la f. typh.* (*Deut. Arch. f. Klin. med. XXXIX*, p. 369).

aussi étudiés par Eug. Fränkel[1] qui n'en fit pas des lésions provoquées par le bacille d'Eberth; il les attribua au staphylocoque doré qu'il rencontra concurremment avec un bacille différent du bacille d'Eberth dans les ulcérations pharyngées et laryngées; il fit remonter l'origine de ces complications à une infection secondaire ayant pour point de départ les nombreux micro-organismes des cavités supérieures du tube digestif et de l'appareil respiratoire.

Ce furent ces constatations et d'autres analogues qui amenèrent la plupart des anatomo-pathologistes à penser que le plus grand nombre des complications de la fièvre typhoïde étaient le résultat d'une infection secondaire, déterminée par l'invasion de microbes variés, principalement des organismes de la suppuration, à la faveur de portes d'entrée accidentelles, ou de l'état de moindre résistance du malade atteint de fièvre typhoïde.

De nouvelles observations ont fait naître des doutes sur cette question des infections secondaires; et aujourd'hui, plusieurs expérimentateurs consciencieux et éclairés sont disposés à admettre, au moins dans un bon nombre cas, l'influence directe du bacille d'Eberth sur la production des accidents concomitants ou consécutifs de la fièvre typhoïde.

Nous citerons tout particulièrement le cas observé par M. G. Roux[2], qui trouva dans une périméningite spinale, ayant présenté des symptômes de fièvre typhoïde, une grande quantité de pus remplissant le canal rachidien. Des plaques faites avec ce pus montrèrent des colonies typhiques à côté de colonies de microbes ordinaires de la suppuration. Le même résultat fut obtenu dans toutes les plaques faites dans les mêmes conditions, et le bacille reconnu typhique donna sur les milieux de culture ordinaires toutes les réactions du bacille d'Eberth.

M. G. Roux[3] eut encore l'occasion d'étudier un malade de M. Vinay[4]. C'était un garçon de 24 ans qui mourut au 18e jour d'une fièvre typhoïde, après avoir éprouvé de violentes douleurs dans le flanc gauche. A l'autopsie, pas de péritonite, pas de gonflement des plaques de Peyer, rate volumineuse. A la partie antéro-inférieure de cette rate existait un abcès gros comme une noix. Les reins contenaient des abcès miliaires qui ne furent pas étudiés. M. G. Roux ensemença le pus de la rate et en fit des plaques selon la méthode d'Esmarch. Au bout de quelques jours, ces plaques examinées ne contenaient que des colonies de bacilles d'Eberth, qui se cultivèrent sur la gélatine et la pomme de terre avec leurs caractères habituels. M. G. Roux rapproche ce cas

1. Eug. Frænkel, *Accidents laryngés et pharyngés de la f. typh.* (*Deut. med. Woch.*, 10 février 1887).
2. G. Roux, *Soc. des sc. méd. de Lyon*, février 1888.
3. G. Roux, *Soc. des sc. méd. de Lyon*, avril 1888.
4. Vinay, *Soc. des sc. méd. de Lyon*, avril 1888, et *Lyon médical*, 10 juin 1888.

d'un autre semblable rapporté l'année précédente par A. Fränkel[1] qui n'avait trouvé que des bacilles d'Eberth dans le pus d'une péritonite enkystée, le 147e jour d'une fièvre typhoïde.

M. G. Roux injecta alors dans le tissu cellulaire sous-cutané d'un lapin, avec toutes les précautions antiseptiques nécessaires, 2 grammes de bouillon typhique virulent. Deux ou trois jours après, il s'était formé une induration qui grossit et suppura. Le pus était séreux et *ne contenait que quelques rares bacilles d'Eberth,* en navette, se colorant mal. Ce pus ensemencé fournit des cultures pures de bacille typhique.

M. Martha publia en 1888[2] deux cas d'ostéo-périostite consécutifs à des fièvres typhoïdes, qu'il observa dans le service du professeur Damaschino, et dont il fit l'examen bactériologique. Il trouva dans le pus de ces malades des bacilles analogues au bacille typhique, qu'il ne cultiva malheureusement pas. Nous ne donnons ces observations qu'à titre de renseignement bibliographique, en raison de l'examen incomplet dont elles furent l'objet.

La publication de M. G. Roux en suscita d'autres à l'étranger. Ebermaïer[3] sur 8 cas de périostites typhiques, en observa 2 qui aboutirent à suppuration, et il put démontrer, soit dans le sang du périoste, soit dans le liquide venu du tissu osseux, des bacilles typhiques en grande quantité, et seulement des bacille typhiques. L'auteur considéra que ces organismes étaient venus au périoste par la moelle des os, car il reproduisit par culture sur gélatine des bacilles typhiques provenant de la moelle d'une côte et d'un fémur d'un typhique.

Valentini[4] trouva aussi des bacilles typhiques dans le pus d'un abcès du tibia ouvert le 55e jour d'une fièvre typhoïde avec rechute. Il en trouva également dans le liquide d'une pleurésie suppurée survenue à la suite d'une fièvre typhoïde. Dans tous les cas il ne fut constaté que le bacille d'Eberth, à l'exclusion de tous les autres organismes.

Enfin, tout récemment, M. Achalme[5] a communiqué à la Société de biologie l'observation d'une malade qui, au début de la convalescence d'une fièvre typhoïde régulière, a présenté un abcès ostéo-périostique de la face interne du tibia gauche. L'examen microbiologique a démontré la présence, dans le pus, du seul bacille d'Eberth. L'absence de tout autre microbe, ayant pu provoquer la suppuration, a été rendue évidente par des cultures sur milieux variés. Les caractères de culture et l'inoculation aux souris ont établi l'identité du bacille décrit.

La conclusion à tirer de l'étude de ces faits est que le bacille ty-

1. Frænkel, *Congrès de méd. int. de Wiesbaden,* 1887.
2. Martha, *France méd.*, 4 avril 1888.
3. Ebermaïer, *Affect. osseuses dans la f. typ.* (*Deutsch. Archiv f. Klin. med. XLIV*, p. 140).
4. Valentini, *Contribution à la pathogénèse du bacille typhique* (*Berlin. klin. Woch.*, n° 17, 29 avril 1889, p. 368).
5. Achalme, *Soc. de biol.*, 21 juin 1890.

phique peut devenir pyogène. Reste à savoir si l'expérimentation confirmera ces vues nouvelles.

Pour notre part, nous avons injecté dans le tissu cellulaire souscutané abdominal d'un lapin, après avoir rasé, lavé et cautérisé au fer rouge le point d'inoculation, 1 centimètre cube de bouillon contenant des bacilles typhiques, âgé de neuf jours. Le lieu de pénétration de l'aiguille fut fermé au thermo-cautère. Au bout de 48 heures, le lapin présentait une induration de la grosseur d'une noisette, qui grossit et devint manifestement fluctuante le 4e jour. Le 5e jour, la peau de la collection liquide était rouge, tendue, chaude. A ce moment, nous avons lavé la région abcédée au sublimé, et à l'aide d'une pipette de verre stérilisée, nous avons aspiré le contenu de l'abcès et nous l'avons réparti dans des tubes d'agar, de bouillon, de pomme de terre, de gélatine, et nous avons fait des plaques selon la méthode de Koch. L'examen de ces divers ensemencements nous a montré des cultures pures de bacille d'Eberth dans les tubes, des colonies (une dizaine par plaque, chaque plaque ayant reçu deux gouttes de pus), composées exclusivement de bacilles typhiques. Trois fois nous avons fait la même expérience, trois fois nous avons obtenu le même résultat.

Ces faits rapprochés de celui de M. G. Roux constituent déjà un certain appoint à l'étude des propriétés pyogénétiques du bacille typhique.

A côté des complications de la fièvre typhoïde que l'on commence à rapporter au bacille d'Eberth lui-même, il est toute une série de cas des plus intéressants que l'on a rattachés à la fièvre typhoïde sans que l'on ait trouvé les lésions intestinales qui ont fait donner à cette maladie le nom de *dothiénentérie*.

Telle est l'observation de M. Neumann et Schæffer[1] qui ont signalé dans une méningite l'existence d'un microbe présentant avec le bacille typhique des analogies « telles qu'il pourrait y avoir confusion », et qui en diffère : 1° par l'aspect grisâtre et limité de la culture sur pommes de terre; 2° par « l'action pathogène vis-à-vis de l'homme. Jamais le bacille typhique, disent les auteurs, ne produit de pus; jamais, dans les inoculations expérimentales, il ne produit de réaction inflammatoire locale, tandis que nous en avons toujours trouvé avec notre bacille ». Les différences décrites par les auteurs que nous citons sont maintenant assez peu caractéristiques pour que nous n'admettions pas ces conclusions sans quelques réserves.

M. G. Roux[2] a rapporté deux cas de méningite où il trouva, associés dans un de ces cas, à des microbes de la suppuration un bacille comparable au bacille d'Eberth, et n'en différant que par sa façon de se comporter sur la gélatine qu'il liquéfiait assez tardivement.

1. Neumann et Schæffer, *Zur Œtiologie der eitrigen meningitis*, (*Archives de Virchow*, 1887).
2. G. Roux, *Lyon médical* et *Bull. méd.* 1888.

M. Netter fit à la Société clinique en 1889 une communication dans laquelle il mentionne une méningite qu'il attribue à un bacille court, mobile, analogue au bacille d'Eberth et n'en différant que par l'aspect saillant et brunâtre sur les tranches de pomme de terre.

M. Adenot[1] publia dans sa thèse une observation analogue quant à la marche et quant aux résultats bactériologiques.

Tous ces faits, dont l'avenir éclaircira les points obscurs, M. Adenot, qui les a étudiés très consciencieusement, les considère comme des infections typhiques primitives indépendantes de la lésion intestinale habituelle; il admet que le « bacille d'Eberth est capable de déterminer une série de lésions et de troubles fonctionnels, suivant sa localisation à un moment donné, et de même que Weichselbaum a étudié les localisations rares du virus pneumonique, de même il peut exister des localisations rares du virus typhique ».

Cette opinion est corroborée par l'observation suivante due à M. le professeur Vaillard et à M. Vincent. Un jeune homme est d'abord atteint d'une grippe très légère. Cinq jours après la guérison il est pris d'accidents graves tels que céphalée intense, douleurs lombaires très vives, excitation cérébrale et fièvre très élevée (40°) : ces symptômes, auxquels s'ajoute une épistaxis très abondante, persistent les jours suivants sans modification. Puis surviennent le coma-vigil avec insensibilité complète, la contracture de la nuque et des muscles du pharynx. La constipation est absolue. Après une courte amélioration, les accidents cérébraux reprennent leur première intensité et le malade meurt dix jours après le début des accidents. L'autopsie révèle une vive congestion des méninges cérébrales et spinales qui en quelques points paraissent modérément infiltrées de sérosité. Les poumons sont congestionnés. *La rate est très tuméfiée et mollasse* (480 *gr.*). *L'intestin ne présente aucune altération.*

Les cultures faites avec la pulpe splénique, le sang des poumons, des parcelles de la moelle, du bulbe et de la protubérance, donnent toutes un bacille mobile, morphologiquement semblable au bacille typhique comme lui non colorable par la méthode de Gram et se développant sur les différents milieux de culture, en particulier sur la pomme de terre avec des caractères rigoureusement identiques à ceux du bacille d'Eberth.

Dans la rate et l'exsudat méningé il a été trouvé, en outre, un streptocoque déjà décrit dans les cas de grippe mortelle.

Il s'agissait donc d'une infection mixte due au streptocoque et au bacille typhique[2].

Tous ces travaux, auxquels on ne manquera pas d'en ajouter bientôt de nouveaux, montrent qu'il faut élargir le cadre déjà si vaste de la

1. Adenot, th. de Lyon, 1889, (*Archives de médecine expérimentale*, 1889.)
2. Vaillard et Vincent, *Soc. méd. des hôpitaux*, 14 mars 1890 et *Bull. méd.* 1890, n° 22.

fièvre typhoïde. Le bacille typhique, outre la classique dothiénentérie, peut déterminer les affections les plus diverses en lésant des organes que l'on ne voit atteints qu'accidentellement. De plus en plus l'on se convainc que l'essence des maladies ne réside pas seulement dans les symptômes ni même dans les localisations et les lésions, mais aussi et surtout dans la cause.

Culture du bacille typhique. — Le bacille typhique croît facilement sur les milieux nutritifs ordinaires. Il commence à se développer, quoique lentement, à la température de 10° à 12°; les cultures sont entravées dans une étuve à 46°; l'optimum de température est entre 37 et 39°.

Milieux liquides. — Le bacille typhique trouble rapidement le bouillon à la température de 37°; en 24 heures il donne sur ce milieu des cultures extrêmement riches. Au bout de quelque temps, il forme au fond du tube un dépôt floconneux plus ou moins considérable et, peu à peu, le liquide prend une teinte foncée de brique brûlée. Parfois, selon une remarque curieuse faite par MM. Vaillard et Vincent, il se produit dans les bouillons un pigment noirâtre qui se dépose en flocons très légers au fond des vases. Ce pigment se reproduit dans les ensemencements en série du bacille qui lui a donné naissance.

Dans le lait stérilisé, le bacille typhique se développe abondamment en prenant des formes gigantesques; le lait n'est ni coloré ni coagulé.

L'urine stérilisée peut aussi servir de milieu de culture, et son acidité n'est pas un obstacle à la pullulation du microbe, bien que l'urine alcaline soit plus favorable à cette dernière.

Milieux solides transparents. — La gélatine peptone est pour l'étude du bacille d'Eberth un excellent milieu de culture en raison de la façon spéciale dont il s'y comporte.

Ensemencé par piqûre dans un tube de gélatine, le bacille typhique apparaît, dès le deuxième jour, le long du trait d'inoculation, sous forme de petites colonies rondes, jaunâtres, serrées les unes contre les autres. Le développement s'accroît jusque vers le neuvième jour, et cesse à peu près complètement. Pendant ce temps les colonies rondes du début ont augmenté en nombre et en volume, sans cependant dépasser de beaucoup les limites de la piqûre d'ensemencement.

L'aspect général de la culture est une ligne verticale de colonies, épaisse d'un ou deux millimètres, parfois unique, d'autres fois donnant naissance, à la partie supérieure surtout, à des branches d'autres colonies qui s'étendent plus ou moins loin dans la largeur de la gélatine. A la surface de cette dernière, la colonie typhique forme une sorte de tête de clou aplatie, large de 3 à 4 millimètres, mais pouvant aussi dans bon nombre de cultures s'étendre jusqu'aux parois du tube.

Quelquefois, on voit, à la longue, la partie supérieure de la culture sur gélatine se colorer en brun, devenir presque noire, déterminer la formation d'un pigment noir.

Caractère important à noter : jamais le bacille ne liquéfie la gélatine sur laquelle il se développe.

Les inoculations en stries sur gélatine inclinée donnent tantôt des cultures minces, transparentes, à reflet irisé, à bords irréguliers, s'étendant assez rapidement jusque vers les parois du tube sans pourtant jamais les atteindre ; tantôt des bandes épaisses, peu larges, d'apparences crémeuse, absolument limitées à la strie d'inoculation. Seitz attribue ces différences d'aspect à la plus ou moins grande alcalinité du milieu nutritif.

M. Garré[1] a fait sur les cultures dans la gélatine une curieuse remarque, qu'ont vérifiée depuis MM. Chantemesse et Widal. Lorsqu'il avait raclé la culture, de façon à enlever complètement les colonies, les ensemencements qu'il faisait ensuite sur le milieu ainsi traité ne donnaient lieu à aucun développement : *la gélatine semblait avoir été vaccinée.* Nous avons répété cette expérience de Garré à plusieurs reprises ; nous l'avons reproduite sur des tubes de gélose inclinée, jamais nous n'avons pu obtenir une seconde culture après dénudation au couteau de platine du milieu où se trouvait la première.

Les plaques faites avec de la gélatine ensemencée de bacilles typhiques donnent naissance à des colonies très remarquables.

On voit, au bout de deux ou trois jours, la plaque parsemée de petites colonies du diamètre d'une tête d'épingle, transparentes, nacrées, d'apparence finement granuleuse, qui grossissent peu à peu pour atteindre après cinq ou six jours les dimensions d'une lentille. Elles ont à ce moment conservé leur éclat nacré, et leurs bords sont devenus irréguliers.

A un faible grossissement, et surtout lorsqu'elles sont peu ou point éclairées par le miroir, elles présentent un aspect tout particulier. Leur surface n'est pas uniforme ; elle est creusée de sillons plus ou moins profonds qui réfléchissent diversement la lumière diffuse, et font apparaître certains points en blanc nacré à côté d'autres plus obscurs. Sur d'autres colonies, et ce sont les plus caractéristiques, les sillons sont plus accentués, la surface de la colonie est plus tourmentée : l'image que l'on a sous les yeux, bien difficile à faire comprendre par la description, ressemble volontiers, suivant les comparaisons faites par divers auteurs, à la masse des circonvolutions intestinales, aux montagnes de la lune, ou mieux encore à une mer de glace.

La forme des colonies du bacille typhique, dans les cultures sur plaques de gélatine, a été considérée comme un des meilleurs caractères, comme un caractère différentiel presque pathognomonique de la nature et de l'existence de ce bacille. Cependant, il y a bon nombre d'autres micro-organismes qui peuvent offrir sur les plaques de gélatine

1. GARRÉ, *Ueber Antagonisten unter den Bacterien* (*Corresp. Blatt für schw. Aerzte*, 1887).

un aspect identique. Nous citerons en particulier le *b. Janthinus*, *b. coli communis* et d'autres encore dont les colonies sont semblables aux colonies dites caractéristiques du bacille typhique.

Mais, pour ce bacille même, les formes des colonies n'ont rien de caractéristique, et, suivant la quantité de culture pure ensemencée, on peut obtenir des colonies d'aspect totalement différent de l'aspect classique. Nous pensons qu'il est d'un grand intérêt de décrire soigneusement ces formes, car il peut arriver que l'on néglige des colonies typhiques parce qu'elles ne présentent pas l'aspect le plus souvent décrit.

Outre la forme signalée ci-dessus, on peut observer deux autres aspects de colonies.

1° Colonies très petites, rondes, transparentes, donnant à l'œil l'impression d'une goutte d'huile, absolument incolores, et tellement confluentes qu'elles semblent se toucher, et qu'elles donnent à la plaque un aspect terne et mat. Cette forme de colonies est obtenue par l'ensemencement d'une anse de platine, c'est-à-dire d'une quantité assez forte d'une culture pure de bacilles typhiques dans 6 ou 7 cc. de gélatine destinée à la confection de la plaque. Chose remarquable, au bout de 24 heures, lorsque ces colonies se sont développées, on n'observe plus aucun progrès dans la croissance, et la plaque ne change plus d'aspect, même au bout de 8 jours. De plus, il est rare d'y voir se développer des impuretés; c'est à peine s'il y pousse quelquefois, mais en très petit nombre, de rares moisissures.

Cet arrêt dans la croissance des colonies est dû très probablement aux produits de sécrétion de ces colonies qui se gênent mutuellement.

2° Si on dilue dans un peu d'eau stérilisée la même anse de platine qui a servi à faire la plaque dont nous venons de décrire l'aspect et les caractères, et si l'on ensemence un tube de gélatine avec une anse de ce mélange, on observe des différences sur la nouvelle plaque.

Les colonies ne sont plus rondes, mais toujours transparentes et claires, assez réfringentes; leurs bords, sans être sinueux, ne sont plus réguliers. Il y a là une forme de transition entre les colonies classiques et les colonies confluentes, transition que l'on saisit fort bien lorsqu'on étudie méthodiquement avec des dilutions différentes les colonies du bacille typhique.

On a essayé tout récemment[1] de faire des plaques avec du jus de pommes de terre gélatinisé; l'auteur de ce procédé voulait unir les avantages des deux milieux de culture : gélatine et pommes de terre. Il dit être arrivé à des résultats satisfaisants. Il décrit même un nouvel aspect des colonies typhiques sur plaque de gélatine de pommes de terre : après cinq et sept jours, les colonies de la surface, examinées au microscope, sont jaunâtres en leur milieu, sans présenter, toutefois, de surélévation

1. Max Holz, *Recherches expérimentales sur la démonstration du bacille typhique* (*Zeitschrift f. Hyg.* 1890, p. 143).

centrale; les colonies de la profondeur deviennent brunâtres en leur centre d'abord, puis sur toute leur étendue.

Nous avons essayé de faire de la gélatine de pommes de terre selon les recommandations de Max Holz. L'emploi de ce nouveau milieu de cultures ne nous paraît pas à recommander spécialement. Il n'a qu'un avantage, celui de retarder de deux ou trois jours l'envahissement de la plaque par les moisissures, en raison de son acidité. Il ne donne aucun nouveau caractère aux cultures et aux colonies; bien plus, nous n'avons jamais pu constater sur des plaques de gélatine de pommes de terre l'aspect en glacier des colonies.

Les cultures du bacille typhique sur agar-agar sont rapides et abondantes. En une vingtaine d'heures à 37°, un tube de gélose ensemencée présente un fort développement; de chaque côté du trait d'inoculation, la culture s'étend sur une largeur de 3 à 4 millim., sans aspect caractéristique. Deux ou trois jours après, le liquide de condensation du tube est complètement louchi par un abondant dépôt floconneux.

Si l'on fait des plaques avec de la gélose ensemencée de bacilles typhiques, on observe de nombreuses colonies au bout de vingt-quatre heures; mais ces colonies n'ont rien d'absolument spécial au bacille typhique. Ce sont des points de 2 à 3 millimètres de diamètre, réguliers, opaques, crémeux, qui grandiront vite pour atteindre le volume d'une lentille. Quelquefois un groupe de colonies confluentes se confond pour former une plaque plus ou moins étendue.

La gélose glycérinée donne très rapidement d'abondantes cultures, mais sans plus de caractéristique que la gélose ordinaire.

Nous avons décrit récemment [1] un nouveau procédé de culture du bacille typhique sur gélose. Il repose sur la propriété qu'ont certains microbes de fixer plus ou moins énergiquement les matières colorantes, propriété qui a été signalée pour la première fois par M. Certes [2]. Pour étudier la réaction du bacille typhique, on additionne un tube de gélose d'une dizaine de gouttes d'une solution aqueuse saturée de chlorhydrate de rosaniline, et l'on confectionne, après stérilisation du mélange, une plaque que l'on ensemence en stries et que l'on porte à la température de 37°.

Déjà au bout de vingt-quatre ou trente-six heures, il se fait un commencement de décoloration autour des stries, décoloration qui va en s'accentuant et finit par être complète vers le 8e jour. La culture se présente alors sous forme de bandes étroites très sinueuses, finement découpées, qui se détachent en rouge clair sur le fond blanc de la plaque. Les bacilles de ces cultures sont normaux, et peuvent servir à de nouveaux réensemencements.

Milieux nutritifs opaques. — La pomme de terre est un excellent

1. V. ces *Archives*, n° de novembre 1890, p. 750.

2. Certes, *Actions des matières colorantes sur les infusoires vivants* (*Soc. de biol.*, 21 mars 1885 et 17 avril 1886).

terrain de culture pour le bacille typhique; ce dernier s'y développe sans aspect apparent à l'œil, mais d'une façon vigoureuse cependant; lorsque la tranche de pomme de terre est très humide, il y détermine une espèce de boursouflure transparente à peine visible, que l'on a comparée à la surface glacée de certains gâteaux.

Il arrive assez fréquemment, et ceci a été bien vu par M. Vaillard, que la culture sur pommes de terre brunit au bout d'un certain nombre de jours, surtout lorsque le bacille ensemencé a souffert d'une manière quelconque dans les cultures antérieures. M. Vaillard a surtout observé cette coloration jaune brunâtre dans des ensemencements faits avec la rate d'un typhique dont la maladie avait été très longue.

La truffe est aussi un bon milieu de culture; le bacille typhique s'y développe en formant sur la tranche une mince couche luisante et transparente.

La carotte se prête mal à la reproduction du bacille d'Eberth.

Les viandes diverses ensemencées directement, après stérilisation, donnent d'excellents résultats.

Anaérobiose. — Friedländer, Liborius, M. Roux, puis MM. Chantemesse et Widal, avaient vu que le bacille typhique est un anaérobie facultatif. MM. Ogier et Bordas[1], après avoir fait le vide à l'aide de la trompe à mercure dans des tubes ensemencés de bacilles typhiques et après avoir remplacé l'air enlevé, après chaque aspiration de la trompe, par de l'acide carbonique, n'ont jamais observé de développement. Mais ce fait ne prouve pas que le bacille typhique ne puisse pas vivre de la vie anaérobie, puisque l'acide carbonique est un toxique pour un grand nombre de microbes.

Nous avons toujours vu le bacille typhique se comporter comme un anaérobie facultatif, sans toutefois jamais fournir de cultures aussi abondantes qu'en présence de l'oxygène. Voici l'appareil dont nous nous sommes servi pour nos expériences et que l'on doit à M. le docteur Wurtz. Le tube à essai contenant le milieu de culture est fermé par un bouchon de caoutchouc percé de deux trous. Par l'un de ces trous pénètre un tube coudé qui vient affleurer au niveau de la surface du milieu de culture, et qui est chargé d'amener soit du gaz d'éclairage soit un gaz inerte, hydrogène ou azote. Le second trou livre passage à un petit entonnoir.

Les choses étant disposées, on fait arriver le gaz dans le tube à essai, et on porte le milieu nutritif à l'ébullition dans un courant de gaz pendant une dizaine de minutes. Le gaz s'échappe au fur et à mesure de l'opération par le tube à entonnoir. Lorsque l'on juge que tout l'air a dû être chassé, ce dont on est sûr au bout d'une dizaine de minutes, on verse, toujours dans le courant de gaz, par l'entonnoir, quelques gouttes de pétrole préalablement stérilisé, de façon à isoler

1. BORDAS, *Revue générale de sciences*, n° 5, 1890.

complètement le milieu nutritif de l'atmosphère ambiante. On ensemence à l'aide d'une aiguille de platine portée sur un tube de verre creux par lequel on fait arriver du gaz pendant toute la durée de l'ensemencement.

Par l'emploi de ce procédé, on arrive facilement à voir dans les différents milieux de culture un développement, peu abondant il est vrai, mais sensible au bout de trente-six ou quarante-huit heures [1].

Produits secrétés. — Brieger [2] réussit à extraire, à l'aide des méthodes générales qui lui servirent à étudier les alcaloïdes animaux, des vieilles cultures de bacille typhique, une ptomaïne qu'il appela *typhotoxine*, dont le pouvoir toxique est très grand. Cette ptomaïne possède un certain nombre de propriétés chimiques, sur lesquelles M. Luff [3] a récemment appelé l'attention et qui la distinguent suffisamment des autres alcaloïdes connus. La typhotoxine cristallise sous forme d'une poudre blanche. Son hypochlorate, en solution, donne avec l'acide phosphomolybdique un précipité blanc ; avec l'acide picrique et le chlorure d'or un précipité jaune safrané; avec une solution d'iode un précipité foncé; avec de l'acide tannique un précipité jaune foncé. Il ne se produit pas de réaction avec l'acide phosphowolframique, ni avec le chlorure de platine.

C'est la présence de cette typhotoxine qui peut nous expliquer les expériences de M. Freudenreich [4] sur l'immunité qu'elle confère aux milieux nutritifs vis-à-vis de divers micro-organismes. Cet auteur a filtré des bouillons typhiques datant de quatre à six semaines, et le liquide filtré a été ensemencé de microbes variés. Voici ce que devint le développement de ces cultures dans ce milieu ayant contenu des bacilles typhiques.

Staphylococcus pyogenes aureus. Développement très faible.
Staphylococcus pyogenes albus. Développement nul.
Staphylococcus pyogenes fœtidus. Développement nul.
B. pyocyanique. Développement nul.
B. termo. Développement très faible.
B. charbonneux. Développement relativement faible.
Choléra des poules. Développement très faible.
Pneumocoque de Friedländer. Développement très faible.
Choléra asiatique. Développement faible.
Microbe de Finkler. Développement faible.
Microbe de Miller. Développement très faible.
Microbe de Denecke. Développement faible.

1. Le tétanos et le charbon symptomatique cultivés par le même procédé nous ont donné des cultures pures virulentes.
2. Brieger, *Weitere Untersuchungen über Ptomaïne*, 1885.
3. Luff, *British med. Journ.*, 27 juillet 1889.
4. Freudenreich, *Ann. Inst. Pasteur*, 1888, p. 200.

Inoculations aux animaux. — Bien avant la découverte d'Eberth, divers expérimentateurs ont essayé de déterminer une infection typhique chez les animaux : Murchison, Klein, Birch-Hirschfeld, Bahrdt, Klebs, et d'autres encore.

Gaffky, le premier, fit des inoculations de bacille typhique. Pendant longtemps il nourrit cinq singes de Java avec des cultures riches en bacilles ; à d'autres il fit des injections intra-veineuses, sous-cutanées, ou intra-péritonéales des mêmes cultures. Il n'obtint aucun résultat positif ; les animaux mis en expérience périrent, pour la plupart, de tuberculose et l'on ne put trouver à l'autopsie aucune lésion susceptible d'avoir été déterminée par l'infection typhique.

E. Fränkel et Simmonds sont les premiers auteurs dont les recherches aient été suivies de succès ; ces auteurs déterminèrent chez les lapins et les souris une hypertrophie de la rate et des ganglions mésentériques, et du gonflement des plaques de Peyer, des reins et du foie.

Les expériences de contrôle instituées par A. Fränkel, Iwan-Michael et Fodor, ont donné des résultats analogues dans la moitié des cas environ. Cette infection expérimentale, Seitz fut amené à l'expliquer par une intoxication due aux sécrétions, aux ptomaïnes du microbe typhique.

Sirotinin publia un mémoire[1] où il recherche la cause exacte de la mort dans les expériences de ses prédécesseurs sur les animaux. Il arriva à des conclusions analogues en partie à celles de Seitz ; pour lui, c'est d'un véritable empoisonnement par les ptomaïnes qu'il s'agit, car les cultures qu'il avait injectées aux animaux avaient été stérilisées auparavant dans un courant de vapeur d'eau bouillante ; de plus, Sirotinin s'assura, fait déjà constaté par Seitz, Fränkel et Simmonds, que les bacilles typhiques ne se multipliaient pas, une fois introduits dans l'organisme.

Au même moment et dans le même recueil, Beumer et Peiper[2] rapportaient à côté de Sirotinin le résultat de leurs expériences. Ils avaient injecté, dans le péritoine de souris, des mélanges d'eau stérilisée et de quantités variables de bacilles typhiques obtenus par dilution d'une anse de culture, dans un volume déterminé de liquide dont on mélangeait un certain nombre de gouttes à l'eau qui devait être injectée. Les résultats étaient négatifs quand on injectait une quantité inférieure à 1/20e de goutte de la première dilution ; à mesure que cette quantité augmentait, la maladie expérimentale croissait en gravité, et finalement les animaux mouraient. De plus, ces auteurs n'ont jamais constaté la multiplication du bacille dans l'organisme.

Et comme les mêmes lésions déterminées par leurs injections se

1. *De la transmissibilité de la fièvre typhoïde aux animaux domestique* (*Zeitschrift für Hyg.* I, 3, 1886).

2. Beumer et Peiper, *Études bactériol. sur la pathogénèse du b. typhique* (*Zeitschrift f. Hyg.* 1886).

retrouvaient quand ils opéraient avec des microbes différents du bacille typhique, Beumer et Peiper se refusent à admettre une fièvre typhoïde expérimentale.

De nouveaux essais, également négatifs, furent tentés par MM. Baumgarten et Wolffowicz[1]. D'après ces auteurs, les bacilles typhiques ne prolifèrent pas dans l'organisme des lapins, des cobayes et des souris, et par suite ne peuvent être considérés comme pathogènes pour ces animaux. Ils mettent en doute également la présence, dans les cultures sur gélatine et sur pommes de terre, de produits toxiques, car des quantités notables (2 à 3 seringues de Pravaz) de dilution n'ont donné aucun résultat constant après inoculation intra-veineuse ou intra-péritonéale.

MM. Chantemesse et Widal ont repris les expériences dont nous venons de mentionner les résultats dans les pages précédentes. Trente souris blanches ont reçu dans le péritoine 1 cent. cube de bouillon ensemencé depuis trois jours, c'est-à-dire très virulent; deux ont résisté; les autres sont mortes après vingt-quatre heures (17), deux jours (10), et trois jours (1). Dans tous ces cas, les divers organes de l'animal contenaient des bacilles typhiques[2].

Sur 12 souris ayant reçu dans le tissu cellulaire sous-cutané de la base de la queue une palette de platine chargée de bacilles typhiques, 10 sont mortes de 5 à 17 jours après l'inoculation, et ont présenté des bacilles d'Eberth dans le foie et la rate.

Six cobayes sur 12 ont succombé sans lésions des plaques de Peyer, mais avec la rate et les ganglions mésentériques tuméfiés.

Des lapins inoculés, soit dans le péritoine, soit par la veine, ont résisté, après avoir été pris de diarrhée et subi un amaigrissement considérable. Toutefois, un de ces lapins fut sacrifié 14 jours après inoculation; il avait des plaques de Peyer ulcérées, des ganglions mésentériques tuméfiés; les divers organes contenaient des bacilles typhiques, de même que les matières fécales de l'animal ensemencées pendant sa vie.

Quant à la question de savoir si la typhotoxine était la cause de la mort, ces auteurs inoculèrent des souris avec 1 centimètre cube de bouillon de culture de bacille typhique préalablement porté à l'ébullition. Le résultat fut tout différent de celui obtenu précédemment : 2 souris seulement sur 10 succombèrent.

Depuis, MM. Chantemesse et Widal ont complété ces expériences par des tentatives de vaccination. Ils ont établi d'abord que des souris blanches inoculées dans le péritoine avec 4 gouttes d'un bouillon peptonisé, ensemencé depuis trois jours avec du bacille typhique virulent pris sur une rate humaine et laissé à l'étuve à 37°, meurent en 36 heures, l'intestin rempli de diarrhée liquide, les plaques de Peyer un peu tu-

1. Baumgarten, *Centr. f. Klin. med.* p. 57, 1887.
2. *Soc. biol.* 3 mars 1888 et *Ann. Inst. Pasteur*, 1888, p. 54.

méfiées, la rate grosse; la rate et la moelle des os contiennent des bacilles typhiques. A dose égale, minime, une culture stérilisée ne tue pas, une culture vivante tue. Il faut donc que le microbe inoculé ait continué à vivre quelque temps dans le corps de l'animal, par conséquent qu'il y ait eu infection. Or les souris qui, dans une autre série d'expériences, ont été inoculées avec du bouillon préalablement privé de bacilles, mais dans lequel ont vécu des colonies typhiques, résistent au virus virulent, au moins dans la grande majorité des cas. Elles doivent cette immunité à la seule pénétration dans leur organisme de principes chimiques solubles, élaborés par les bacilles typhiques. La quantité de substances solubles contenue dans une culture croît avec l'âge de celle-ci. L'immunité ainsi conférée est susceptible de persister pendant un temps assez long, de durée encore indéterminée.

On peut encore donner aux souris un degré d'immunité sensiblement égal au précédent en les inoculant avec des doses extrêmement faibles d'abord, puis progressivement plus grandes, d'un virus virulent. La vie du bacille dans leur organisme a peu à peu fabriqué la dose de poison qui suffit à donner l'état réfractaire.

D'autres expérimentateurs furent depuis moins heureux. C'est ainsi que M. Perret institua quelques expériences avec M. Rodet[1], dans lesquelles des matières fécales de typhiques, des fragments de rate ou de ganglions mésentériques, également de typhiques, furent soit injectés dans le sang ou le péritoine, soit mélangés aux aliments de chiens et de cobayes. Dans d'autres cas, les matières typhiques étaient portées directement dans le duodénum des animaux en expérience. Le résultat fut toujours négatif. Des inoculations de bouillon de culture donnèrent des résultats variables : tantôt les animaux (souris et cobayes) mouraient, tantôt ils ne présentaient que de la diarrhée, la plupart survivaient. On n'observa pas de différences sensibles en opérant sur des animaux surmenés et soumis préalablement à un exercice forcé.

Enfin, tout récemment[2], M. Walter Cygneus a vu succomber des animaux à des injections intra-veineuses, intra-péritonéales, intra-intestinales de bacilles typhiques. L'auteur diluait dans 10 cc. d'eau pure 4 ou 5 anses de platine d'une culture sur gélatine ou sur pommes de terre, et en injectait 1 à 5 cc. dans les veines, jusqu'à 20 cc. dans l'intestin. Toutes les souris inoculées périrent; 9 lapins sur 16; 3 chiens sur 11. A l'autopsie, on trouvait de la rougeur et du gonflement de la muqueuse intestinale, des plaques de Peyer et des follicules clos, de la rate et des ganglions mésentériques. Tous ces organes contenaient des bacilles typhiques en grande quantité : des cultures faites avec des parcelles de tissus montraient la vitalité de ces micro-organismes.

1. Perret, *Lyon médical*, 1er avril 1888.
2. Walter Cygneus, *Beiträge zur path. Anat.* 1890, 3e fasc.

Quel que soit le nom que l'on donne à la maladie mortelle déterminée chez les animaux, la mort est la conséquence de l'injection dans l'organisme du bacille typhique. Nous avons inoculé nombre de fois à des souris blanches des quantités variant entre 4 ou 5 gouttes et un quart de centimètre cube de cultures pures de bacilles typhiques. Toujours ces inoculations ont été suivies de mort dans l'espace de 7,24, 36 ou 48 heures, suivant la dose de culture absorbée. A l'autopsie, faite le plus tôt possible, les organes, foie et rate, ont constamment fourni des bacilles typhiques se cultivant avec leurs caractères ordinaires sur les différents milieux et se développant, en les décolorant, sur des plaques de gélose fuchsinée. Nous sommes loin, évidemment, du tableau clinique de l'évolution de la fièvre typhoïde dans l'organisme humain. Mais ce n'est pas là une objection sérieuse. De ce que la fièvre typhoïde, hors du laboratoire, n'apparaît que chez l'homme, il ne s'ensuit pas que, dans certaines conditions, non réalisées peut-être dans la nature, on ne puisse la déterminer chez les animaux. Il ne manque pas, du reste, de maladies expérimentales dont l'évolution est bien différente de celle de maladies identiques observées en clinique. Les lésions produites chez les animaux par le bacille typhique étant de même nature que celles que l'on observe chez des malades morts de fièvre typhoïde, la présence du bacille typhique dans les deux organismes étant bien démontrée, nous devrons légitimement conclure à l'action pathogène du bacille d'Eberth.

Recherche et diagnostic. — Nous avons déjà fait remarquer que l'on connaissait bien longtemps avant les travaux d'Eberth les relations étroites qui existaient entre l'eau d'alimentation et les épidémies de fièvre typhoïde. Aussi rechercha-t-on le bacille d'Eberth dans l'eau. Cette recherche n'était pas facile, et l'on eut à noter au début beaucoup de résultats négatifs.

Gaffky, étudiant les causes d'une épidémie qui régnait sur la garnison de Wittemberg, acquit la certitude qu'il y avait des infiltrations de la fosse d'aisance dans l'un des puits qui alimentaient la caserne, situé à 10 mètres de la fosse, et en aval par rapport à la direction de l'écoulement de la nappe souterraine. Or, il y avait eu un typhoïsant à la caserne en mars et un autre en mai. Les soldats buvaient de l'eau du puits. L'épidémie éclata. C'était le moment de faire la preuve de l'accusation portée contre le puits en rapport avec la fosse d'aisance. Gaffky n'y manqua pas; mais il ne put trouver le bacille d'Eberth; des colonies liquéfiantes envahissaient ses plaques de gélatine bien avant qu'il pût observer avec certitude le développement d'une colonie typhique.

Le professeur Cramer[1] échoua de même dans l'examen de l'eau de la Limmat, lors de l'épidémie de Zurich en 1884.

1. Cramer..., Zurich, 1885.

M. Rietsch[1] ne fut pas plus heureux dans ses recherches sur l'eau de la *Font Marignane* à laquelle il attribuait l'épidémie du camp du Pas-des-Lanciers (1885). Même résultat négatif pour les investigations de Simmonds[2] au sujet de l'épidémie qui sévit à Hambourg en 1885 et que l'on rapportait à la distribution municipale des eaux. M. Miquel examina plusieurs fois les eaux d'essangeage de lavoirs de la Seine; il ne trouva jamais le bacille typhique.

Néanmoins ces insuccès n'étaient pas absolument généraux, et déjà, en 1885, Mörs[3], chirurgien de cercle à Mulheim-sur-Rhin, annonçait avoir trouvé le bacille d'Eberth dans une eau fort sale, manifestement souillée par des déjections de typhoïsants; quelque temps après, Ivan Michael[4] mettait en évidence, au laboratoire du professeur Johne, à Dresde, des bacilles typhiques dans une eau dont la pollution remontait à une époque assez éloignée.

En octobre 1886, MM. Dreyfus-Brisac et Chantemesse obtenaient quelques colonies typhiques par l'ensemencement sur plaques de gélatine de l'eau d'une borne-fontaine de Ménilmontant, à laquelle s'était abreuvée une famille pauvre frappée ensuite de fièvre typhoïde.

La grosse difficulté à laquelle se butaient tous ceux qui recherchaient le bacille typhique était la rapidité avec laquelle les espèces liquéfiantes envahissaient les plaques de gélatine. Comme cette recherche est le plus souvent pratiquée dans les eaux suspectes à la fin ou tout au plus au cours des épidémies, alors que le bacille d'Eberth peut être rare, la difficulté était accrue d'autant. Et avant les trois ou quatre jours nécessaires pour la constatation suffisamment nette des colonies typhiques, la gélatine était complètement liquéfiée.

Un premier progrès fut réalisé dans ce sens par MM. Chantemesse et Widal en incorporant à la gélatine de la plaque une certaine quantité d'acide phénique (1 p. 400) qui n'empêche pas le développement du bacille d'Eberth, mais qui entrave l'éclosion de beaucoup d'autres germes.

Ce procédé fut vivement critiqué à l'étranger, notamment en Allemagne, par Kitasato[5] et Max Holz[6]. Le premier constata que le bacille typhique est moins résistant ou, tout au plus, aussi résistant aux acides et aux alcalis que les autres bacilles. Pour l'acide phénique en particulier, les saprophytes sont beaucoup plus résistants, les bacilles de l'eau aussi résistants à cet acide que le bacille typhique.

M. Holz trouva que la dose de 1 p. 400 était insuffisante pour empêcher le développement de bactéries autres que le bacille typhique et rejeta

1. Rietsch, *Journ. de l'anat.* mai-juin, 1886.
2. Simmonds, *Vierteljahrs. f. öffentl. Gesundheitspflege, XVIII*, 1886, p. 537.
3. Mors, *Centr. bl. f. allgem. Gesundheitspflege*, 1886, p. 133.
4. *Fortschritte der Med*, Bd. IV, n° 11.
5. Kitasato, *Réaction négative du b. typhique à l'indol.* (*V. Zeitschr. f. Hyg.* 1889, p. 515).
6. Max Holz. *Ibid.* 1890, p. 143.

ce procédé comme mauvais, car si l'on augmente l'acide, le bacille d'Eberth périt.

M. Thoinot publia[1] le résultat de recherches entreprises sur l'eau de la Seine, en amont de Paris, au pont d'Ivry. Son procédé d'analyse reposait aussi sur la résistance du bacille typhique à l'acide phénique. Dans sa note lue à l'Académie de médecine, cet auteur indique nettement, sans préciser davantage du reste, qu'il mélangea à 500 grammes d'eau 20 gouttes d'acide phénique pur; que ce mélange servit à confectionner des plaques de gélatine, et qu'il put ainsi déceler une colonie nacrée, transparente, à bords irréguliers, frangés, à surface tomenteuse et sillonnée, composée de bacilles donnant dans les milieux ordinaires de culture toutes les réactions du bacille d'Eberth.

M. Loir[2] rechercha le bacille typhique dans l'eau de Seine; mais au lieu d'ensemencer l'eau elle-même dans la gélatine phéniquée, il ensemença le résidu resté sur un filtre Chamberland après le passage d'environ 260 litres d'eau. Le résultat aurait été constamment positif.

Au lieu de s'adresser à l'acide phénique comme agent de séparation du bacille d'Eberth d'avec les autres bacilles de l'eau, M. Rodet [3] employa la chaleur. Il trouva qu'à une température de 44 à 45°, le bacille typhique se cultive bien, tandis que les autres microbes de l'eau sont stérilisés à cette température. Si donc, d'après cet auteur, on se trouve en présence d'une culture féconde à 44-45°, on pourra penser à l'existence du bacille typhique dans cette culture.

M. H. Vincent[4] employa avec succès dans les nombreuses analyses d'eau qu'il fit au laboratoire de bactériologie du Val-de-Grâce un procédé mixte, après avoir mis en œuvre, et souvent avec un résultat négatif, les méthodes précédentes.

Voici en quoi consiste cette nouvelle technique : « On prépare des tubes de bouillon dans lesquels on verse une goutte d'une solution d'acide phénique à 5 p. 100 pour 2 centimètres cubes de bouillon. Dans 6 de ces tubes, on verse de 5 à 6 gouttes de l'eau à analyser : on recouvre d'un capuchon de caoutchouc pour éviter l'évaporation, et on porte immédiatement à l'étuve ou au bain-marie à 42°.

« Le plus souvent, et si l'eau est pure, les bouillons restent indéfiniment clairs, malgré la grande quantité d'eau ensemencée. Dans le cas contraire, dès que le bouillon *commence* à louchir, ce qui se produit en moyenne de huit à douze heures après, on ensemence une goutte de chacun des tubes dans six nouveaux tubes de bouillon phéniqué qu'on porte également à 42°. Assez souvent on a le bacille typhique pur dès le premier ou le deuxième passage : c'est pourquoi il est utile d'ense-

1. THOINOT, *Gaz. des hôp.*, 1887, n° 44, et *Acad. de médecine*, séance du 5 avril 1887.

2. LOIR, *Annales Inst. Pasteur*, octobre 1887.

3. RODET, *Lyon médical*, 23 décembre 1888.

4. H. VINCENT, *Société de biologie*, 1er février 1890.

mencer une goutte des tubes de première et de deuxième culture dans du bouillon simple et sur agar, où l'organisme se présente alors avec ses caractères normaux. D'autres fois quelques saprophytes (*Bac. subtilis*, B. de la pomme de terre surtout) résistent et il est alors nécessaire de faire un troisième et même un quatrième passage dans le bouillon phéniqué avant d'ensemencer dans le bouillon simple...

« ... Il est important de noter que, examiné dans le bouillon phéniqué, le bacille typhique est à peu près immobile et a souvent la forme de diplobacilles très courts ou de diplocoques; mais, ensemencé dans du bouillon normal, il y récupère tous ses caractères habituels. »

Nous avons essayé comparativement la valeur de ces différentes méthodes d'isolement du bacille typhique, à l'occasion de la communication faite par l'Administration des eaux sur une prochaine distribution d'eau de Seine, l'eau de source étant en quantité insuffisante. Nous avons fait des plaques de gélatine phéniquée à 1 p. 400, chaque tube de gélatine (5 cc. environ) recevant 2 gouttes d'eau prise dans le robinet du laboratoire. D'autre part, nous avons fait des plaques avec de la gélatine (5 cc.), ayant reçu 2 gouttes puisées dans un demi-litre d'eau provenant du même robinet et additionnée, comme l'avait recommandé M. Thoinot, de 20 gouttes d'acide phénique pur. L'eau et l'acide phénique étaient restés mélangés pendant trois heures avant la confection de la plaque. Voici le résultat obtenu au bout de deux jours : les plaques de gélatine ordinaire, au nombre de quatre, commençaient à se liquéfier; les plaques faites d'après le procédé Chantemesse et d'après le procédé Thoinot, étaient intactes et l'on n'y voyait aucune colonie. Le lendemain, c'est-à-dire trois jours après, les plaques de gélatine phéniquée étaient recouvertes de quelques moisissures, mais n'offraient à l'œil aucune colonie. Les plaques de gélatine additionnées d'eau phéniquée renfermaient des moisissures, mais aussi deux petites colonies dépourvues de l'aspect nacré, tomenteux, etc., des colonies classiques du bacille d'Eberth. Ces colonies, ensemencées sur divers milieux, se comportèrent cependant comme ce dernier microbe. Le quatrième jour, toutes les plaques étaient liquéfiées.

En même temps, nous expérimentions sur ces échantillons de la même eau, comme l'avait indiqué M. H. Vincent. Des tubes de bouillon phéniqué furent additionnés de 10 gouttes d'eau environ et portés à 42°. Au bout de quatorze heures ils étaient troubles. Une goutte de cette culture fut alors transportée dans un bouillon phéniqué et donna dans ce nouveau milieu une culture qui se développa sur gélatine, sur pommes de terre et sur gélose colorée, avec les caractères habituels du bacille d'Eberth. Les premiers tubes de bouillon réensemencés sur gélose et pomme de terre donnèrent d'abondantes cultures de *Bacillus fluorescens viridis*. Donc, après un seul passage, la séparation du bacille d'Eberth avait été complète, et en moins de vingt-quatre heures cette méthode nous donnait un résultat certain. L'on conçoit très bien

que la méthode de MM. Chantemesse et Widal ne puisse pas toujours donner des résultats positifs.

En effet, que se passe-t-il lorsqu'on ensemence de l'eau dans la gélatine phéniquée? Tout d'abord, l'acide phénique s'est combiné en totalité ou en partie pour former des sels, du phénate de sodium entre autres. Ces sels sont antiseptiques, il est vrai, mais à un moindre degré que l'acide phénique. D'autre part, les microbes de l'eau puisent des matériaux et résistent dans le milieu nutritif où ils sont plongés. C'est ce qui résulte des expériences de Meade Bolton sur la facilité d'accommodation des microbes aux agents de destruction. C'est ce qui explique pourquoi le procédé de M. Thoinot, qui supprime la nourriture aux microbes et les laisse sans défense sous l'action de l'acide phénique, a réussi (Max Holz) et doit réussir plus souvent que le procédé de la gélatine phéniquée. Le procédé de M. Vincent tient compte de diverses indications. Tout d'abord, il empêche la pullulation des microbes autres que le bacille typhique par l'exposition du bouillon ensemencé à la température de 42°; à cette action de la chaleur se joint l'action des antiseptiques; enfin, n'y eût-il qu'un seul germe typhique vivant dans l'eau examinée, et susceptible de se reproduire, il se développera grâce aux éléments nutritifs du bouillon. Aussi nous pensons qu'il peut, en raison des résultats qu'il donne chaque jour à son auteur, qu'il nous a donné à nous-mêmes, en raison aussi de sa facilité d'exécution et de la promptitude avec laquelle on obtient la mise en évidence du bacille typhique, être considéré comme le meilleur procédé d'isolement de ce bacille.

Résumé des principaux caractères. — Nous pensons qu'il est utile de résumer, en terminant, les caractères différentiels qui permettront de porter un diagnostic aussi précis que possible.

La morphologie du bacille typhique, nous l'avons vu, n'a rien de caractéristique. Ni les formes du bacille qui est polymorphe, ni l'aspect des colonies dans la gélatine, n'ont rien de pathognomonique. En effet, les caractères que présente le bacille d'Eberth sur une plaque de culture se rencontrent dans un certains nombre d'autres espèces, et cet aspect brillant, nacré, des colonies du bacille typhique est plus commun qu'on pourrait le croire. Outre le *bacillus coli communis*, le *bacillus janthinus*, le *B. fluorescens putidus non liquefaciens*, il est un grand nombre d'autres micro-organismes, microcoques ou bacilles qui simulent absolument le bacille d'Eberth en culture sur plaques. M. Macé a trouvé dans l'eau une espèce de micrococcus non encore décrite qui peut prêter à confusion à cause de la grande similitude de ses colonies. Nous avons eu l'occasion de voir au laboratoire de M. le professeur Straus des colonies de microcoques provenant de l'examen bactériologique d'un phlegmon de l'aine; ces colonies reproduisaient à tel point l'aspect du bacille typhique que la confusion eût été impossible à éviter au imple examen à un faible grossissement.

Passons rapidement en revue les caractères différentiels des bactéries bien étudiées qui, dans l'examen bactériologique d'une eau à analyser, peuvent donner lieu à une erreur.

B. subtilis. — Il détermine des colonies à la surface des plaques, sous forme de petits îlots transparents; mais il liquéfie la gélatine le 3e jour, et les bords des colonies se fondent dans la gélatine environnante.

Le diagnostic d'avec le *b. coli commune* est plus délicat. Ce sont de petits amas transparents, à bords irréguliers et ne liquéfiant pas la gélatine. Ces bords sont cependant moins irisés et moins brillants. Il faut, pour être sûr de la nature réelle des colonies que l'on a sous les yeux, ensemencer sur pomme de terre. L'aspect brun du trait d'inoculation se montrant *dès les 24 heures* assurera le diagnostic.

M. Macé a isolé une bactérie violette qu'il assimile au *B. janthinus* de Zopf, et qui donne sur plaque un aspect semblable à celui du bacille typhique. Mais ces colonies prennent à la longue une coloration violette.

Le *B. fluorescens putidus* qui ne liquéfie pas la gélatine présente au début un aspect identique à celui du bacille typhique. Mais les colonies au 2e ou 3e jour s'étendent beaucoup plus et présentent une coloration verdâtre caractéristique. Les cultures sur gélatine en tubes inclinés forment un enduit plus épais et dégagent une odeur ammoniacale. La culture sur pommes de terre est aussi plus épaisse, d'une nuance couleur de chair, et il se produit dans son épaisseur des bulles de gaz.

La culture sur gélose colorée par la fuchsine permet avec la plus grande facilité de différencier du premier coup les colonies simulant le bacille d'Eberth d'avec ce bacille lui-même. Nous rappellerons brièvement que le bacille d'Eberth décolore complètement au bout de 5 à 6 jours la masse colorée en fixant fortement la matière colorante. C'est un caractère qui ne se retrouve chez aucun de ces bacilles, sauf pour le *b. coli commune*, et encore y a-t-il des différences suffisantes entre l'aspect de ces deux cultures.

Enfin, signalons d'après Kitasato[1], un caractère qui serait spécial au bacille typhique : on ajoute à 10 cc. de bouillon de culture peptonisé et alcalin, ensemencé des bactéries à examiner, 1 cc. d'une solution pure de nitrate de potasse à 0,02 p. 100, et ensuite quelques gouttes d'acide sulfurique concentré. Il se produit alors une coloration rose ou rouge foncé qui n'existe pas quand on opère sur une culture de bacilles typhiques.

1. Kitasato, *Réaction négative du B. typhique à l'indol* (*Zeitschrift. f. Hyg.*, 1889, p. 517.)

CORRESPONDANCE

NOTE SUR LA CULTURE DU BACILLE TYPHIQUE

SUR MILIEUX NUTRITIFS COLORÉS

Par M. le Dr **NŒGGERATH**, de Wiesbaden.

Dans le mémoire de M. le docteur J. *Gasser* (*Arch. de méd. exp.*, 1890, p. 754) l'auteur déclare être arrivé à des résultats tout à fait différents de ceux de *MM. Grancher* et *Deschamps*, à des résultats presque nuls avec les cultures colorées d'après ma méthode.

En composant la solution, j'avais eu l'idée de trouver un mélange assez exact des couleurs du spectre.

Le résultat a été très satisfaisant pour un certain nombre de microbes, qui ont développé des couleurs très caractéristiques, tout à fait différentes de celles employées dans le mélange (v. la planche in *Fortschritte der Med.*, t. VI. n° 1, 1888).

Le rouge était représenté par la fuchsine, etc., etc., l'orange et le jaune combinés, par la chrysoïdine.

Il me semble que *M. Gasser* n'a pas réussi à composer un mélange qui corresponde au mien. Ceci est prouvé par la description du liquide obtenu. Il dit (p. 752) : « Il présente une coloration *brunâtre*, tirant sur le bleu, etc., » tandis que je précise la couleur par l'expression *grauschwarz*, noir gris.

Une couleur bien réussie doit être presque noire, pas brunâtre. Si ce n'est pas une faute d'impression dans l'article de *M. Gasser*, cette différence s'explique par le fait que la quantité de la couleur la plus importante, la fuchsine, employée par lui, diffère beaucoup de la quantité que j'ai indiquée moi-même : 5 cc., tandis que celle employée par *M. Gasser* n'est que de 3 cc., d'une solution aqueuse saturée.

RÉPONSE par M. GASSER

D'après la lettre qui précède, la méthode de M. Nœggerath donne toujours entre les mains de son auteur des résultats satisfaisants. Il

s'agit donc de savoir pourquoi d'autres ont pu ne pas réussir aussi bien.

Dans mes expériences, j'ai scrupuleusement suivi les indications de M. Nœggerath, cela va sans dire. La teinte finale de la couleur d'un mélange bien fait doit être « gris noir », dit-il. Je ferai remarquer que MM. Grancher et Deschamps, qui ont essayé la méthode des milieux colorés, et dont M. Nœggerath ne conteste pas les observations, disent de cette couleur qu'elle est « brune légèrement violacée » ; j'ai vu du brun tirant sur le bleu. Tout cela se ressemble singulièrement par le noir qui prédomine, brun et noir étant ici à peu près synonymes.

Cette couleur finale du mélange, voilà la difficulté ; elle peut s'altérer par le repos ; il faut alors la ramener à son ton primitif par l'addition de l'un ou l'autre des matériaux composants. Il y a là des éléments d'appréciation trop subjectifs pour qu'ils ne varient pas fatalement avec chaque expérimentateur ; tout autre serait le résultat, si l'on n'avait qu'à remplir les indications d'une formule déterminée une fois pour toutes. Le mélange de M. Nœggerath, si ingénieusement combiné qu'il soit, ne peut donc pas facilement entrer dans la pratique courante.

Le Gérant : G. Masson.

Paris. — Typ. Georges Chamerot, 19, rue des Saints-Pères. — 26873

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

ÉTUDES SUR LA TUBERCULOSE EXPÉRIMENTALE DU LAPIN[1]

1. Influence de la dose du virus ; 2. Influence des doses croissantes ; 3. Influence des virus atténués sur la tuberculose expérimentale,

Par MM.

J. GRANCHER et **LEDOUX-LEBARD**

Professeur de clinique infantile à la Faculté.

Chef du laboratoire de la clinique infantile.

On sait que, même en s'en tenant à une seule espèce animale, le lapin, et en se servant de virus tuberculeux de même provenance et de même culture, on obtient aisément des formes variées de tuberculose expérimentale selon qu'on inocule le virus à telle ou telle partie du corps de l'animal.

L'infection par la voie sous-cutanée confère une tuberculose locale qui, par les lymphatiques, s'élève lentement jusqu'aux viscères, et tue le lapin dans un délai très variable. L'injection intra-péritonéale a des effets plus prompts et plus fidèles sur le foie et la rate, cependant la durée de la maladie est encore incertaine et peut varier, toutes choses égales d'ailleurs, entre un ou plusieurs mois. De même, l'inoculation par la voie intra-oculaire ou méningée donne des résultats peu comparables entre eux, et aussi la pulvérisation et l'infection par la voie

1. Toutes ces recherches ont été faites avec des cultures de tuberculose d'origine aviaire.

pulmonaire ou trachéale, — quoique de celles-ci, nous ayons personnellement une moindre expérience. —Nous ne parlerons que pour mémoire de l'infection par la peau ou la muqueuse (scarifications et frictions). C'est la méthode la plus infidèle de toutes. Reste la voie sanguine. *Celle-ci donne des résultats constants quand on a soin de se placer dans certaines conditions déterminées.*

M. Yersin a très fidèlement décrit la tuberculose expérimentale la plus rapide, la plus infectieuse, celle qu'on obtient par l'inoculation, dans la veine de l'oreille d'un lapin, d'une forte dose de culture fraîche. L'animal succombe après un amaigrissement fébrile et rapide en trois semaines. Les lésions, à l'autopsie, sont caractéristiques : la rate est énorme et le foie très congestionné, sans aucun tubercule apparent. L'un et l'autre sont remplis de bacilles tuberculeux qui ont provoqué dans les capillaires et autour d'eux les réactions cellulaires du tubercule microscopique : formation de cellules épithélioïdes et cellules géantes, accumulation des leucocytes, etc. Les autres organes, poumon, reins, etc., sont sains. Un examen attentif y révèle la présence de quelques bacilles rares et sans réactions cellulaires voisines.

Cette méthode est précieuse en se sens qu'elle donne une base solide aux expériences qu'on peut tenter pour conférer l'immunité ou pour amener la guérison après infection, et que les causes d'erreurs, pour l'appréciation des phénomènes observés, y sont réduites à leur minimum, *à la condition de fixer étroitement, pour un lapin de 2 kilogrammes environ, la dose de la virulence de la culture inoculée.*

M. Pasteur, dans ses recherches expérimentales sur la rage, a dû, de même, écarter de sa route les aléas de l'expérimentation : 1° en inoculant le virus pris dans le bulbe à l'état de pureté; 2° en renonçant aux injections sous-cutanées trop infidèles, et en inoculant, après trépanation, la substance cérébrale.

Quand on ne connaît que la méthode et les résultats obtenus par M. Yersin on pourrait reprocher aux injections intraveineuses de cultures tuberculeuses leur brutalité même, qui laisse peu d'espoir de modifier par un agent thérapeutique

quelconque une maladie aussi rapide et aussi fatalement mortelle. Il en est tout autrement quand on sait faire varier les résultats de l'inoculation avec la méthode expérimentale.

S'il s'agit d'apprécier le degré d'immunité conféré par une vaccination antérieure, l'infection par la voie sanguine conserve tous ses avantages; mais nous accordons que, selon la question posée, on puisse employer une méthode différente. L'important est de fixer, *a priori*, très exactement et la qualité du virus et sa quantité en poids sec ou humide et le lieu d'inoculation, et les effets maxima et minima sur les animaux témoins. Pour peu qu'on néglige l'une quelconque de ces données expérimentales, on peut être conduit, par les hasards d'une heureuse série, à des conclusions erronées, et croire à une action vaccinale ou thérapeutique, alors qu'il n'existe rien de semblable et que la survie des témoins tient à des causes autres que la vaccination ou le traitement.

Il importe donc beaucoup d'être fixé sur les résultats expérimentaux de chaque méthode; et, en s'en tenant aux infections intra-veineuses, de déterminer :

1° Quelle influence exerce la dose de culture inoculée sur la marche de la tuberculose expérimentale;

2° Quelle action ont l'une sur l'autre des injections de doses successivement croissantes;

3° Quelles modifications dépendent de l'atténuation du virus inoculé.

I. — INFLUENCE DE LA QUANTITÉ DE CULTURES INOCULÉES, SUR LA DURÉE ET LA MALADIE ET SUR SES LÉSIONS.

Voici comment nous avons procédé pour inoculer des poids déterminés de culture. Une parcelle de la culture qui va nous servir pour cette inoculation est placée, avec le fil de platine, dans un verre de montre stérilisé. Son poids, à l'état humide, est de 42 milligrammes. Le verre de montre chargé de cette culture est mis pendant 24 heures dans un bocal à deux ouvertures, supérieure et inférieure, garnies de ouate et dont le fond est recouvert de chlorure de calcium. Après 24 heures, nouvelle pesée donnant 13 milligrammes pour le poids sec de la culture.

On mélange ces 13 milligrammes de culture avec 13 centimètres cubes d'eau stérilisée, en humectant d'abord la culture avec une goutte de liquide et en délayant peu à peu à l'aide d'un agitateur, et par additions successives, le reste de l'eau avec la culture.

Chaque centimètre cube de cette dilution contient 1 milligramme de culture desséchée.

En additionnant de la même façon 1 centimètre cube de la dilution précédente avec 9 centimètres cubes d'eau, on obtient une nouvelle dilution dont chaque centimètre cube contient $0^{mg},1$ de culture sèche. Et ainsi de suite pour les autres dilutions.

La pesée à l'état sec offre l'avantage de donner plus rigoureusement le poids vrai de la culture puisqu'on élimine ainsi l'eau de la culture; mais ce procédé exige plus de temps que la pesée à l'état humide. Or, celle-ci, pour les cultures de 15 à 40 jours, sur agar glycériné à 2 p. 100 d'agar, s'est approchée sensiblement, dans toutes nos pesées, d'un poids égal à trois fois le poids de l'état sec. On peut donc à la rigueur se contenter de cette approximation et rapporter la pesée humide à la pesée faite à l'état sec en la divisant par 3.

Tableau I

INOCULATIONS DANS LA VEINE DE L'OREILLE DE LAPINS AVEC DES POIDS DE CULTURE SUR GÉLOSE, VARIANT DE 1 MILLIGR., A $0^{mgr},00001$ DE CULTURE A L'ÉTAT SEC.

NUMÉROS D'ORDRE.	POIDS des LAPINS.	POIDS des CULTURES INOCULÉES.	DATE de L'INOCULATION.	SURVIE.	AUTOPSIES.
	grammes.	milligr.		jours.	
1	2118	1	21 déc. 1889.	21	Foie et rate très hypertrophiés. Pas de tuber. apparents. Autres organes sains.
2	2028	1	Id.	21	Mêmes lésions que le lapin n. 1.
3	2060	1	29 nov. 1889.	29	Id.
4	2030	0,1	21 décembre.	23	Id.
5	2320	0,02	10 avril 1890.	23	Id.
6	2070	0,02	Id.	30	Id.
7	2515	0,01	21 décembre.	93	La rate et le foie sont revenus à l'état normal. Sans bacilles. En revanche, le poumon au sommet droit est induré et contient d'assez nombreux bacilles.
8	2077	0.001	Id.	195	Le foie et la rate sont normaux, sans bacilles. Il existe une petite masse caséeuse bacillaire du poumon; et 13 jours avant la mort de l'animal, apparait à l'articulation tibio-tarsienne de l'une des pattes postérieures une tumeur blanche dont le pus ensemencé dans deux tubes de gélose glycérinée donne une culture de bacilles tuberculeux.
9	2333	0,0001	Id.	218	Le foie et la rate sont normaux. Il existe une masse caséeuse à la base du poumon droit. Tous les autres organes sont sains.
10	2287	0,00001	Id.	48	La rate est saine. Le foie atteint de psorospermie est cirrhotique. Sans bacilles. La mort ne peut être attribuée à l'inoculation.

Ce tableau d'expériences suggère les réflexions suivantes:

La dose de culture sèche et virulente capable de tuer un lapin de 2 kilogrammes par une tuberculose infectieuse et rapide du foie et de la rate (type Yersin) oscille dans d'assez

Tableau II.

INOCULATIONS DE DOSES SUCCESSIVEMENT CROISSANTES.

DATE des INOCULATIONS.	POIDS DES CULTURES inoculées en millig. à l'état humide.	POIDS du LAPIN I.	POIDS du LAPIN II.	POIDS du LAPIN III.	POIDS du LAPIN IV.	POIDS du LAPIN V.	POIDS du LAPIN VI.	POIDS du LAPIN VII.
11 janv. 1890.	0,00001	1 860	1 980	2 740	1 940	2 210	Témoins inoculés une seule fois le 19 mars avec 0mm,001 de culture à l'état humide.	
16 —	0,00005							
21 —	0,00005							
27 —	0,0001	1 790	1 965	2 520	1 695	2 395		
1er février. .	0,0002							
6 —	0,0003							
13 —	0,0004	2 050	2 325	2 855	1 980	2 460		
18 —	0,0005							
22 —	0,0006							
28 —	0,0007	2 125	2 410	2 790	1 910	2 400		
6 mars . .	0,0008							
11 —	0,0009							
19 —	0,001	2 210	2 230	2 650	1 935	2 170	1 980	2 020 Mort le 27 mars
26 —	0,002							
3 avril. . .	0,003	2 280	2 565	2 700	1 980 Mort le 4 avril.	2 310		
14 —	0,004							
26 —	0,005	2 450	2 650	2 570		2 540		
7 mai . . .	0,006	2 280	2 510	2 320		2 380	2 030	
22 —	0,007	2 100	2 550	1 680 Mort le 26 mai.		2 470		
2 juin . . .	Cessation des inoculations.	2 150	2 380					
7 —		1 970	2 270			2 320	1 320	
22 —		1 780 Mort le 29 juill.	2 130 Mort le 9 août.			2 240 Mort le 31 sept.	1 460 Mort le 20 juill.	

AUTOPSIES :

LAPIN I. — Rate normale. Quelques tubercules miliaires à la surface du foie. Reins petits, atrophiés, grisâtres.

LAPIN II. — Masse caséeuse au sommet du poumon. Tubercules miliaires du foie. Rate normale.

LAPIN III. — Rate normale. Foie cardiaque, tuberculose miliaire des reins.

LAPIN IV. — Cet animal qui semblait bien portant le 3 avril est mort le 4, vingt-quatre heures après une inoculation. Foie gros et scléreux. Rate et reins très congestionnés.

LAPIN V. — Rate saine. Granulations tuberculeuses du poumon et du foie.

LAPIN VI. — Rate saine. Quelques tubercules du foie et du poumon qui est très congestionné.

LAPIN VII. — A succombé a des causes accidentelles, et ne compte pas dans l'expérience.

Tableau III.

INOCULATIONS DE DOSES RAPIDEMENT CROISSANTES.

DATE des INOCULATIONS.	POIDS DES CULTURES inoculées en millig. à l'état humide.	POIDS du LAPIN I.	POIDS du LAPIN II.	POIDS du LAPIN III.	POIDS du LAPIN IV.	POIDS du LAPIN V.	POIDS du LAPIN VI.	POIDS du LAPIN VII.
6 févr. 1890.	0,0000001	2 300	2 100	2 200	2 250	2 165	*Témoins.*— Le n° VI n'a été inoculé qu'une fois le 7 mai avec 0mg,01 de culture et le n° VII une seule fois le 22 mai avec 0mg,03 de culture humide.	
13 —	0,0000001	2 343						
18 —	0,000001	2 320	2 270	2 320	2 210	2 290		
28 —	0,00001	2 240	2 500	2 450	2 240	2 270		
11 mars. . .	0,00005	2 260	2 550	2 500	2 320	2 370		
26 —	0,0001	2 220	2 520	2 250	2 090	2 150		
6 avril. . .	0,0005	2 390	2 620	2 460	2 200	2 240		
14 —	0,001	2 400	2 620	2 480	2 300	2 370		
26 —	0,005	2 280	2 670	2 780	2 320	2 800		
7 mai . . .	0,01	2 310	2 660	2 580	2 270	2 540	1 650	
22 —	0,03	2 630	2 620	2 700	2 050	2 500	2 010	3 000
	Arrêt des inoculations.		Mort le 26 mai.		Mort le 25 mai.			
2 juin . . .		2 560		2 720		2 350	1 870	2 010
22 —		2 190		2 470		1 670	1 790	1 890
		Mort le 9 août.		Mort le 20 juill.		Mort le 27 juin.	Mort le 11 juill.	Mort le 14 juin.

AUTOPSIES :

LAPIN I. — Mort en notre absence. L'autopsie n'a pas été faite.

LAPIN II. — Mort 4 jours après l'injection du 22 mai, avec la rate et le poumon très congestionnés.

LAPIN III. — Tubercules du poumon et du foie.

LAPIN IV. — Foie cardiaque. Rate normale. Tuberculose miliaire des deux reins.

LAPIN V. — Pendant les derniers temps de sa vie le lapin avait des mouvements de rotation de gauche à droite. Rate normale. Tubercules miliaires du poumon, des reins, du mésentère, du péritoine et du péricarde. Gros tubercules très riches en bacilles et en pus crémeux disséminés à la surface de l'encéphale. Hémisph. cérébraux et cervelet.

LAPIN VI. — Rate saine. Tubercules du foie.

LAPIN VII. — Rate grosse. Bacilles nombreux dans le foie sans tubercules apparents.

Le tableau III est un peu plus favorable à l'idée d'une vaccination partielle puisque le témoin inoculé le 22 mai avec 0mg,03 de culture (dose massive) a succombé le 14 juin, tandis que 4 lapins sur 6 « vaccinés » ont résisté jusqu'aux 27 juin, 11 juillet, 20 juillet et 9 août, après avoir reçu, eux aussi, 0mg, 03 de culture.

2° Dans les tableaux II et III, quatre lapins ont succombé

les 4 avril, 25 et 26 mai, presque immédiatement après avoir reçu $0^{mg},001$, $0^{mg},007$ à $0^{mg},03$ de culture. Un seul, le lapin n° 3 du tableau II, avait perdu beaucoup de son poids initial et était descendu de 2 740 à 1 680 grammes. Les autres avaient engraissé ou gardé le poids initial. La mort du lapin très amaigri s'explique par l'effet accumulé des inoculations tuberculeuses, la mort des autres au contraire, étant donné les résultats de l'autopsie, semble attribuable à des phénomènes aigus de congestion viscérale, rate, poumon et reins, que chaque inoculation nouvelle paraît provoquer. Il est du reste curieux de noter ce qui se passe dans ce genre d'expériences, ayant la vaccination pour objet, après chaque vaccination et, pour cela, la pesée journalière de chaque lapin est nécessaire[1].

3° Les mêmes phénomènes constatés dans le tableau I, concernant la nature et le siège des lésions viscérales, se retrouvent dans les tableaux II et III où la rate est presque toujours saine, le foie peu congestionné, avec des tubercules *apparents* et le poumon plus ou moins caséeux. La *mort lente*, causée par des doses successives et faibles de culture tuberculeuse, aboutit sensiblement aux mêmes effets que la mort lente survenue en conséquence d'une seule inoculation audessous des doses massives, celles-ci oscillant, comme nous l'avons vu plus haut, entre 1 milligramme et $0^{mg},02$ de culture sèche.

4° Enfin un des lapins, le n° 5 du tableau III, avait des tubercules miliaires disséminés dans presque tous les organes et, ce qui est plus rare, de gros tubercules cérébraux, qui ont apparemment précédé de beaucoup l'éruption miliaire ultime et ont ainsi réalisé, pendant quelques mois, une forme très rare de tuberculose locale.

1 J'aurai l'occasion de revenir bientôt sur ce sujet avec M. Martin J.-G.

III. — Influence des virus atténués.

L'atténuation du virus tuberculeux peut s'obtenir par des procédés très divers. Ceux que nous avons employés de préférence sont la chaleur, la dessiccation et la lumière. Le difficile n'est pas d'atténuer une culture, mais de l'atténuer dans une mesure déterminée et constante.

Nos expériences sur ces points étant inachevées, nous ne donnerons pas aujourd'hui le détail des procédés qui nous ont servi à diminuer la virulence des cultures tuberculeuses, nous réservant de faire un peu plus tard connaître nos recherches sur chacun de ces modes d'atténuation. Il nous suffira d'indiquer d'un mot comment l'atténuation a été obtenue et de grouper les faits sous chaque chef : chaleur, dessiccation et lumière.

Tableau IV.

CULTURES ATTÉNUÉES PAR LA CHALEUR.

NUMÉROS.	SUBSTANCE INOCULÉE.	SURVIE.	AUTOPSIES.
		jours.	
1	1 millig. de culture âgée de 15 jours et chauffée 15' à 60°.	30	Rate petite. Pas de bacilles sur de nombreuses coupes du foie et du poumon.
2	1 millig. de culture même traitement que le n° 1.	87	Rate petite. Le lapin meurt paraplégique. Quelques rares bacilles dans le foie.
3	1 millig. de culture chauffée pendant un mois à 40°.	125	Rate petite. Quelques granulations tuberculeuses à l'angle inférieur des poumons.
4	1 millig. de culture même traitement que pour le n° 3.	94	Paraplégie. Rate normale. Petits abcès caséeux le long des apophyses épineuses vertébrales. Bacilles granuleux dans ces abcès.
5	1 millig. de culture chauffée à 40° pendant 52 jours.	148	Paraplégie. Rate petite. Plaque caséeuse à la surface du foie.

Tableau V.

CULTURES ATTÉNUÉES PAR LA DESSICCATION.

NUMÉROS.	SUBSTANCE INOCULÉE.	SURVIE.	AUTOPSIES.
		jours.	
1	1 millig. de culture desséchée.	89	Rate normale. Foie muscade, sans lésions apparentes. Masses caséeuses du poumon.
2	Id.	164	Rate normale, pas de lésions visibles.
3	Id.	50	Rate normale. quelques tubercules à la surface du foie.
4	Id.	240	Rate normale. Paraplégie. Aucune lésion apparente.
5	Id.	236	Rate normale. Paraplégie et paralysie de la patte antérieure droite. Pas d'autres lésions visibles. Pas de bacilles dans aucun organe. Urines albumineuses.

Tableau VI.

CULTURES ATTÉNUÉES PAR LA LUMIÈRE.

NUMÉROS.	SUBSTANCE INOCULÉE.	SURVIE.	AUTOPSIES.
		jours.	
1	dose massive de culture.	96	Rate petite. Pas d'autres lésions que quelques tubercules à la surface du foie et du poumon.
2	Id.	139	Mêmes lésions que le n° I.
3	Id.	310	Rate petite. Pleuro-pneumonie récente non tuberculeuse.
4	Id.	317	Rate petite. Reins lisses, petits, semblent atrophiés. Urines albumineuses, foie assez volumineux.
5	Id.	265	Rate petite. Gros reins congestionnés. Urines albumineuses.
6	Id.	175	Paraplégie constatée 25 jours avant la mort. Rate petite. Foie sillonné de travées fibreuses. Poumons normaux.
7	Id.	154	Paraplégie constatée 40 jours avant la mort Rate très petite. Poumons et foie sains. Pas de bacilles sur plusieurs coupes du poumon et du foie.
8	Id.	161	Paraplégie. Rate normale. Pas de lésions visibles d'aucun organe. Pas de bacilles sur de nombreuses coupes du poumon, du foie et de la rate.
9	Id.	163	Paraplégie. Rate petite. Un nodule caséeux dans un des poumons.

Les tableaux IV, V et VI nous apprennent que l'atténuation des cultures de tuberculose a pour premier résultat la survie de l'animal pendant un temps plus ou moins considérable. Cette survie est généralement en proportion avec le degré d'atténuation. Toutefois, dans ces expériences comme dans les précédentes, il convient toujours de faire intervenir *la résistance individuelle du lapin*. En dehors des doses massives de cultures très virulentes qui, entre nos mains, ont toujours tué invariablement les lapins dans un temps court dont les extrêmes limites varient entre quinze jours et un mois, on ne peut que prévoir approximativement, à un, deux, trois mois près, quelle sera la résistance du lapin, tant les circonstances extérieures à l'inoculation jouent un rôle important.

Les lapins paraplégiques continuent à manger, si l'on place leur mangeoire au niveau de la litière, en sorte qu'ils arrivent à l'atteindre grâce à de simples mouvements du cou. Néanmoins, l'amaigrissement est rapide. Le train postérieur surtout devient véritablement squelettique. Les fesses, les cuisses sont souillées de matières fécales et la mort survient plus tôt ou plus tard, au bout de quelques semaines dans les cas où nous avons noté le début de la paraplégie. A l'autopsie, rien n'explique l'existence de la paraplégie. Dans un cas, l'examen microscopique n'a révélé aucune altération de la moelle.

Nous retrouvons ici, presque constamment, ce fait mis en évidence par les tableaux I, II et III, à savoir que la survie de l'animal, pendant deux, trois mois et plus, modifie profondément le type de la tuberculose conférée par inoculation intraveineuse. A l'hypertrophie bacillaire de la rate et du foie succèdent le retrait progressif de ces organes, la formation de tubercules visibles dans le foie ou le poumon et l'apparition des néphrites et paralysies coïncidant avec la disparition ou la raréfaction des bacilles.

Cette évolution de la tuberculose expérimentale lente mérite, croyons-nous, d'attirer l'attention de tous ceux qui s'occupent du bacille tuberculeux et de ses effets sur l'homme et sur l'animal. Elle montre combien le problème est complexe, même en limitant la question à des termes précis, et

aussi quel parti on peut tirer de l'expérimentation pour éclairer les points obscurs de la pathologie humaine. Lorsque, dans ces expériences, on voit, par exemple, la tuberculose pulmonaire apparaître tardivement, après la guérison spontanée de la rate et du foie et évoluer comme le dernier acte d'une maladie infectieuse avec des déterminations multiples et successives, on pense invinciblement à la fréquence de ces tuberculoses qui commencent par des troubles digestifs mal définis avec ou sans ictère, dont la signification nous échappe au moment où ils se produisent, mais qu'il faut rattacher aux lésions pulmonaires ultérieures, véritable cause de la mort. On comprend mieux ainsi la fréquence extrême de la tuberculose du poumon dans l'espèce humaine, quand on sait qu'elle peut survenir en conséquence d'un mode d'infection autre que l'inhalation des poussières tuberculeuses.

Enfin, la production si fréquente de néphrites et de paralysies par le virus tuberculeux ou par les substances chimiques qu'il élabore doit nous mettre en garde contre les résultats *éloignés* de toute méthode thérapeutique fondée sur l'emploi des cultures tuberculeuses ou de leurs produits.

II

NOUVELLES RECHERCHES
SUR LA MALADIE CHARBONNEUSE

PRODUCTION EXPÉRIMENTALE D'UN CHARBON CHRONIQUE

Par M. C. **PHISALIX**

Aide-naturaliste au Muséum d'histoire naturelle.

(Travail du laboratoire de M. Chauveau)

Sommaire. — Maladie charbonneuse à évolution lente. — Localisation ganglionnaire; modifications imprimées au bacillus anthracis par le séjour dans le ganglion. — Influence respective des cellules lymphatiques et du sang dans la protection de l'organisme contre l'invasion du bacillus anthracis. — Étude des cultures ganglionnaires. — Vaccination du cobaye. — Passage du charbon modifié de la mère au fœtus. — Hérédité du germe.

Quand un agent infectieux pénètre dans l'organisme, il suit généralement la voie lymphatique pour arriver dans la circulation générale et envahir progressivement toute l'économie. Suivant que la multiplication du microbe est plus ou moins active ou que la généralisation se fait plus ou moins vite, la maladie infectieuse prend une forme aiguë ou chronique, une marche rapide ou lente. C'est à la première catégorie qu'appartient la maladie charbonneuse. Jusqu'ici, la plupart des maladies expérimentales n'ont été étudiées que sous leur forme aiguë[1]. C'est le cas du charbon : on a complètement méconnu la forme chronique de cette affection et si on a signalé quelques cas de morts tardives après les inoculations charbonneuses, on n'en a pas analysé les causes.

1. La maladie pyocyanique fait seule exception. M. Charrin peut, à volonté, faire prendre à cette maladie chez le lapin la forme aiguë ou chronique.

Et cependant, la connaissance d'une forme lente du charbon pourrait être d'un grand secours pour éclairer certaines questions de pathologie générale. Dans la forme aiguë, les phénomènes marchent avec tant de rapidité, la mort arrive si vite qu'il est impossible d'analyser les faits et de remonter à leurs causes réelles. Il y aurait donc tout intérêt à produire à volonté une forme lente du charbon. Entre le bacillus anthracis complètement privé de virulence et celui qui tue la souris en quelques jours, n'y a-t-il pas des degrés intermédiaires? Quelles conditions faut-il réaliser pour obtenir la forme lente ou chronique, et quelles relations unissent entre elles les deux formes ? Quelle est la nature des réactions de l'organisme et quel est leur rôle relativement à l'issue de la maladie ?

Les problèmes que soulèvent ces questions sont aussi nombreux qu'intéressants et si j'ai pu en aborder quelques-uns, c'est grâce à la bienveillance et aux conseils de mon excellent maître M. le professeur Chauveau, qui a bien voulu m'initier aux études dans lesquelles il a apporté une si vive lumière. C'est avec les virus et les vaccins charbonneux préparés par lui que j'ai entrepris dans son laboratoire les recherches qui font l'objet de ce mémoire ; non seulement il a mis ainsi à ma disposition un matériel d'études précieux, mais encore il m'a facilité la tâche en me suggérant des expériences et des interprétations. Qu'il me permette de lui exprimer ici toute ma reconnaissance.

Ce mémoire a pour but de montrer que, pour un animal déterminé, il existe entre les formes à virulence moyenne et les formes inoffensives du bacillus anthracis un état intermédiaire dans lequel il revêt des propriétés nouvelles. Dans cet état, il produit une maladie à évolution retardée, ce qui imprime à l'infection charbonneuse un caractère spécial qui la rend méconnaissable. Le bacille, en effet, ne se multiplie ni dans le sang, ni dans les viscères, tout au moins dans la forme et avec les propriétés du bacille ordinaire, il se localise dans le ganglion le plus voisin du point d'inoculation. C'est là qu'il reste en activité latente pendant un temps souvent fort long, (de vingt à soixante-douze jours), sans occasionner de trouble

apparent dans la santé des animaux, puis subitement l'animal tombe malade et meurt en quelques heures. A l'autopsie, on ne trouve pas de bacilles ni dans le sang, ni dans la rate ; les ensemencements de ces mêmes parties en bouillons de culture ont presque toujours donné un résultat négatif. Si, au contraire, on ensemence le ganglion voisin du point d'inoculation, on obtient une culture charbonneuse.

Ces faits paraissent extraordinaires, surtout si on les envisage sous l'influence des idées courantes relativement au rôle des leucocytes. Dans la théorie de la phagocytose, ce sont les cellules migratrices, les macrophages et les microphages qui sont chargées de protéger l'organisme contre l'invasion des microbes. Il s'établit entre les deux éléments une véritable lutte dans laquelle les phagocytes englobent et digèrent les microbes. Dans cette lutte, les conditions de virulence, de nombre, d'état vaccinal de l'organisme, de temps, jouent un très grand rôle et il était à présumer qu'en rendant ces conditions favorables aux cellules, celles-ci seraient victorieuses et que les microbes seraient détruits là au moins où les phagocytes sont en grande abondance, dans le ganglion lymphatique voisin du point d'inoculation. Or, c'est précisément le contraire qui s'est produit dans tous les cas de morts tardives que j'ai observés.

De ce que l'on ne retrouve pas l'agent infectieux sous sa forme bacillaire dans le sang et dans les viscères, il ne faudrait pas en conclure qu'il n'y existe pas. On le rencontre, mais il est tellement modifié qu'il est méconnaissable. C'est sous forme de fragments semblables à des coccus ou à des diplococcus, libres dans le liquide intercellulaire ou dans l'intérieur des cellules, qu'il persiste dans le sang et dans les organes y compris le ganglion. Cependant, les cultures du ganglion reproduisent le plus souvent la forme bacillaire. Pendant longtemps j'ai douté, non seulement de la nature charbonneuse de ces formes, mais même de leur origine microbienne. La constance des phénomènes observés dans tous les cas de morts tardives, après les inoculations charbonneuses, la fertilité des cultures du ganglion, le résultat positif des inoculations du sang et des viscères suffisaient pour en-

traîner la conviction. On peut aller plus loin et reproduire cette forme micrococcienne dans les milieux de culture artificiels. Mais cette question de morphologie se rattachant aux précédentes études de M. Chauveau sur la variabilité du bacillus anthracis ne sera pas abordée ici ; elle sera traitée ailleurs.

Dans l'exposé de mes recherches, je suivrai la marche et l'ordre même des expériences qui m'ont amené à établir l'existence d'une maladie charbonueuse chronique et à la reproduire expérimentalement.

I. *Bacillus anthracis à virulence tardive. La cause de la mort tardive est bien réellement due à une infection charbonneuse.*

Parmi les méthodes d'atténuation de la virulence du bacillus anthracis, celle de l'oxygène comprimé a fourni à M. Chauveau [1] une nouvelle race dont les propriétés virulentes ont totalement disparu même pour la jeune souris, et qui cependant a conservé ses propriétés vaccinales pour le mouton. Cette race, dont les caractères morphologiques sont les mêmes que ceux du charbon virulent, M. Chauveau l'a désignée sous le nom de *race A*. Par des moyens artificiels [2], il est arrivé à lui rendre sa virulence pour la souris. Pour obtenir ce résultat il faut réunir un certain nombre de conditions qui sont, par ordre d'importance : l'addition de sang, une certaine pauvreté du bouillon en matières nutritives et l'anaérobiose imparfaite. Or, comme on le verra dans les expériences suivantes, l'action du vide imparfait employé seul a précisément pour effet de rendre à la race A cette virulence incomplète dont les effets ne se manifestent qu'au bout d'un temps assez long.

I[re] Expérience. — Une culture de la race A faite dans le vide en bouillon $\frac{1}{4}$ est retirée au bout de 7 jours et inoculée à un jeune cobaye et à deux souris. Le cobaye n'a pas contracté le charbon. Les deux souris sont mortes 16 jours pleins après l'inoculation à quelques heures d'intervalle. A l'examen microscopique, on n'a pas trouvé de bacilles ni dans le sang, ni dans la rate, et les cultures ont donné uu résultat négatif.

1. A. Chauveau, *Transformisme en microbiologie. Variabilité du bacillus anthracis* (*Arch. de méd. expérim.*, 1[er] mars 1889).
2. *Id.*, *ibid*,

IIe Expérience. — Une culture de la race A faite dans les mêmes conditions mais en bouillon $\frac{1}{8}$ est inoculée à deux souris. Elles meurent toutes les deux le même jour, le 11e après l'inoculation. Dans le sang, on trouve de nombreux fragments en forme de coccus simples ou doubles; dans la rate, il y a peut-être quelques bacilles charbonneux. Les cultures du sang sont stériles. Pour la rate, comme la culture a été souillée accidentellement, le résultat est douteux.

Ces expériences que je cite comme types parmi plusieurs autres du même genre montrent que si le vide est impuissant à rendre au bacille charbonneux sa virulence complète, il lui restitue cependant une partie de ses propriétés actives, puisqu'il finit par tuer les animaux inoculés au bout d'un certain temps.

On pourrait objecter, il est vrai, que la mort n'est pas due au charbon puisque la bactéridie charbonneuse n'a pu être mise en évidence ni par l'examen histologique ni par les cultures, mais l'expérience suivante démontre d'une façon péremptoire la possibilité de ces infections charbonneuses tardives.

IIIe Expérience. — Une culture de la race A faite en bouillon $\frac{1}{1}$ additionnée d'une grosse goutte de sang frais de cobaye est inoculée, 6 jours après la mise à l'étuve, à deux souris et à deux cobayes. Examen histologique : Riche prolifération bacillaire, *pas de spores*. Un des cobayes a survécu, l'autre est mort au bout de 5 jours. Dans le sang et dans la rate, on trouve un grand nombre de bacilles ainsi que des fragments en forme de coccus.

Les deux souris sont aussi mortes, mais très tardivement, l'une au bout de 21 jours, l'autre au bout de 31 jours après l'inoculation.

La première a manifestement succombé au charbon. Dans le sang et dans la rate, on trouve un grand nombre de bacilles, avec des caractères normaux, mais la plupart sont fragmentés en segments; il y en a qui n'ont que deux segments et qui ressemblent à des diplocoques; d'autres enfin sont réduits à un seul segment excessivement court, en forme de coccus. Une culture faite avec le sang fournit une riche végétation de bacilles charbonneux.

Une nouvelle souris inoculée avec la rate de la précédente mourut du charbon au bout de 36 heures environ. A partir de ce moment, l'inoculation en série fut continuée à travers la souris, et sept animaux ainsi inoculés moururent en moyenne après 36 heures. Un cobaye adulte inoculé au début de cette série avec le sang de la souris mourut du charbon au bout de 6 jours. Quatre cultures du sang de ces souris à intervalles différents ont toutes donné un résultat positif.

Il est incontestable que dans cette expérience on a affaire au charbon, avec cette particularité que dans le sang et la rate de l'animal, ainsi que dans les cultures, les bacilles charbonneux ont une tendance manifeste à la fragmentation en bâtonnets excessivement courts.

L'autre souris, inoculée dans les mêmes conditions et qui n'est morte qu'au bout de 31 jours, a certainement succombé à une infection, car son sang inoculé à une nouvelle souris l'a tuée en 30 heures et que cinq inoculations en série ont produit un résultat positif. Et cependant toutes les tentatives de culture du sang et de la rate, en bouillon, sur gélatine et sur agar, ont complètement échoué.

Cette fois il est bien évident que chez la première souris la mort a été occasionnée par une infection charbonneuse tardive. Or, comment et dans quel organe les bacilles charbonneux ont-ils pu séjourner pendant vingt jours environ avant de pénétrer dans la circulation et de déterminer la mort? Et quand ils n'y pénètrent pas, par quel mécanisme produisent-ils l'infection ?

On sait que chez les animaux sensibles au charbon, le bacille ne se multiplie dans le sang que dans les dernières heures qui précèdent la mort. Il pullule d'abord au point d'inoculation et dans le ganglion voisin, et quelquefois l'animal meurt avant que le bacille ait envahi l'organisme. Dans ce dernier cas, la mort est due à l'action des poisons solubles fabriqués sur place. Ce fait, maintenant incontesté, a été démontré pour la première fois par M. Chauveau, quand il a mis en lumière la localisation ganglionnaire du *bacillus anthracis*, et la production locale d'un poison spécifique. Une expérience positive, au-dessus de toute critique, établit cette vérité d'une manière irréfutable. Elle a été publiée, en novembre 1879, dans la *Revue de médecine*. M. Chauveau[1] a aussi montré que chez les moutons algériens réfractaires au charbon, le bacille ne pénètre pas dans le sang et qu'il reste localisé dans le ganglion qui se tuméfie.

1. *Rev. mens. de méd. et de chir.*, 1879 et *Arch. de méd. expér.*, mars 1889. Voyez aussi *Rev. scientifique*, 1885.

L'hypothèse la plus vraisemblable pour expliquer les cas de morts tardives par le charbon est donc celle-ci : le bacille charbonneux est susceptible de se localiser dans le ganglion, d'y persister à l'état vivant pendant un temps fort long, d'y sécréter le poison spécifique et de déterminer la mort, soit seulement par diffusion du poison charbonneux fabriqué sur place, ce qui est le cas le plus fréquent, soit en outre par pénétration et pullulation du bacille dans le sang, ce qui arrive plus rarement, et sans doute comme conséquence du premier fait. C'est pour vérifier cette hypothèse que nous avons entrepris une série d'expériences dont les résultats sont concordants et confirment absolument nos prévisions.

Parmi les causes qui ont déterminé les morts tardives chez les animaux inoculés, la principale est celle de l'action du vide relatif sur les cultures de la race A dépourvue de toute virulence. L'anaérobiose imparfaite des cultures a pour résultat de leur rendre un certain degré de virulence, virulence incomplète, qui n'agit sur l'organisme qu'un temps fort long après l'inoculation.

C'est pourquoi nous avons employé pour faire nos expériences une culture de la race A, conservée dans l'obscurité depuis longtemps (6 mois environ) en flacon hermétiquement clos et complètement rempli. Dans ce cas, la culture se trouve bientôt dans des conditions très voisines de celles du vide imparfait. C'est le même flacon qui a servi à faire les ensemencements de toutes les cultures utilisées.

Dès que l'animal inoculé venait à mourir, nous faisions des ensemencements avec le sang, la rate entière et le ganglion voisin du point d'inoculation et quelquefois aussi avec d'autres organes. Souvent il a été procédé à des inoculations en série. Toutes les inoculations ont été faites avec la seringue nouveau modèle de M. Straus, dont la stérilisation est facile sans inconvénients. Cette seringue contient un centimètre cube, et la tige du piston est graduée en vingt divisions.

Le mot *goutte* sera employé comme équivalant à une division. Dans la plupart des expériences, les inoculations ont été faites à la dose d'*une goutte* pour la souris et *deux gouttes* pour le cobaye. Les doses différentes seront indiquées spé-

cialement. Pour les cultures, j'ai employé le bouillon dont la formule a été indiquée par M. Chauveau (*loc. cit.*), ainsi que la gélatine et la gélose.

II. *Dans les cas de morts tardives, le bacillus anthracis reste localisé dans le ganglion.*

IVᵉ Expérience. — Une culture de la race A conservée pendant 5 mois et demi dans un flacon rempli complètement et hermétiquement clos sert à ensemencer de nouveaux matras de bouillon de veau ordinaire. Toutes les cultures sont fertiles et prolifèrent abondamment[1]. Une de ces cultures en bouillon $\frac{1}{7}$ est inoculée, après un mois de séjour à l'étuve, à *deux souris* et à *deux cobayes*. L'examen histologique montre un mycélium fragmenté avec spores, des spores libres abondantes, très réfringentes.

Souris. — Une des souris meurt le lendemain; on ne trouve pas de bacilles charbonneux ni dans le sang ni dans la rate. *Les cultures du sang et de la rate sont restées stériles.* La culture du ganglion voisin du point d'inoculation n'a pas été faite.

L'autre souris resta bien portante pendant 19 jours. Le 20ᵉ jour après l'inoculation, elle tombe malade, devient immobile, couchée sur le flanc. La respiration est lente et le refroidissement très marqué. Elle était ainsi dès le matin. A 2 heures elle est étranglée. Dans le sang, on trouve d'assez nombreux petits bactériums semblables à des microcoques. *Des cultures du sang et de la rate restent absolument stériles.* Une culture est faite avec le *ganglion* de l'aine du côté inoculé. Dès le lendemain, *elle se montre fertile.* Au microscope on trouve des bacilles charbonneux grêles et un assez grand nombre de petits fragments à forme de microcoques semblables à ceux qui existaient dans le sang. Cette culture originelle a été propagée. Les générations successives ont toutes présenté les caractères de cultures charbonneuses.

Une souris inoculée avec le sang de la dernière mourut en 12 jours, sans qu'on pût trouver de microbes dans le sang. Du reste, les cultures du sang ont été stériles; celle du ganglion, fertile.

Cobayes. — Les deux cobayes inoculés en même temps que les souris ont aussi succombé à l'infection charbonneuse, l'un 5 jours, l'autre 10 jours après l'inoculation.

Dans le sang, on trouve de nombreux fragments à forme de coccus simples ou doubles; cependant *les cultures du sang et de la rate sont restées stériles.* La rate était de volume normal.

Une culture, faite avec le *ganglion* du cobaye mort le 10ᵉ jour présente au bout de 48 heures, au fond du matras, une couche pulvéru-

1. Nous désignerons ces cultures sous le nom de Aα.

lente constituée par de petits flocons de bacilles grêles, qui présentent *tous les caractères du bacillus anthracis.*

Avec le sang de ce dernier, il a été inoculé un cobaye qui est mort au bout de 7 jours. Les cultures du sang ont été stériles, celle du ganglion fertile. Un nouveau cobaye inoculé en série a résisté à l'inoculation.

Ces résultats positifs de l'inoculation en série, dans cette expérience, démontrent qu'il existe dans ce sang un agent infectieux du charbon, modifié, il est vrai, mais capable de manifester son activité, quand on l'introduit sous la peau d'un autre animal du même genre.

En combinant l'action du vide à la pauvreté du bouillon, on obtient, comme on le sait, un degré de virulence un peu plus élevé; c'est ce que montre l'expérience suivante, dans laquelle quelques bacilles charbonneux ont pénétré dans le sang et dans la rate. Malgré cela, les cultures du sang sont restées stériles, tandis que celles de la rate ont donné un résultat positif. Évidemment, le virus employé pour cette expérience est à la limite de la virulence complètement reconstituée.

V[e] Expérience. — Une culture de la race A faite dans les mêmes conditions que la précédente *mais en bouillon* $\frac{1}{4}$ (Aα $\frac{1}{4}$) est inoculée, au bout d'un mois et demi de séjour à l'étuve, à deux souris. L'examen histologique montre de belles spores en amas avec fragments de mycélium.

Une des souris très malade le 10[e] jour après l'inoculation est étranglée. Dans le sang, on trouve de nombreux fragments en forme de coccus, quelquefois à deux articles; on trouve aussi des fragments plus allongés dont quelques-uns très rares sont de *vrais bacilles charbonneux. La rate n'est pas augmentée de volume.*

L'autre souris est trouvée morte le 12[e] jour après l'inoculation. Le sang et la rate présentent les mêmes caractères que ci-dessus.

Des cultures ont été faites avec le sang, la rate et le ganglion de ces deux souris. *Les cultures du sang sont restées stériles. Les cultures de la rate et du ganglion sont fertiles* et présentent tous les caractères des cultures charbonneuses.

Avec le sang de chacune de ces souris, il a été inoculé une nouvelle souris. Or, la première est morte 10 jours, la deuxième 36 heures après l'inoculation. *Les cultures du sang et de la rate de ces derniers animaux sont restées stériles.*

Il semble résulter de l'expérience précédente que les bacilles, en contact immédiat avec le sang, ont été modifiés à ce point qu'ils ont perdu leur végétabilité dans les milieux ordinaires, en conservant toutefois un certain degré de virulence, tandis qu'au contraire les bacilles contenus à l'intérieur de la rate et du ganglion ont conservé leurs propriétés végétatives.

III. *Le bacillus anthracis dépourvu de toute virulence persiste assez longtemps dans le ganglion sans y être détruit.*

Les cultures de la race A sont inoffensives pour la souris à la dose d'une à deux gouttes; chez le cobaye à la dose d'un centimètre cube, elles ne provoquent la mort que très rarement. C'est ainsi que nous avons encore vivants des animaux inoculés depuis un an. Cependant, même avec ces cultures, il s'est produit rarement, il est vrai, des morts tardives. On peut donc considérer ces cultures comme arrivées à un terme très rapproché de la perte totale de virulence, dans les degrés inférieurs de l'échelle de virulence. Il était donc intéressant de savoir si ce virus inoffensif est immédiatement détruit sur place ou si, au contraire, comme le bacille dont la perte de virulence n'est que relative, il peut vivre un certain temps dans le ganglion.

VIe Expérience. — Une culture du virus A primitif, c'est-à-dire celui qui, sous l'influence de l'oxygène comprimé, a été atténué au point de perdre complètement sa virulence même pour la souris, a été entretenue au laboratoire depuis le 11 mai 1889. Elle est maintenant arrivée à sa 5e génération. Cette dernière culture, riche en spores, est inoculée dans la cuisse droite à 6 cobayes. Deux d'entre eux encore jeunes, du poids de 100 grammes, reçoivent, l'un, *deux gouttes* (1) et l'autre 4 gouttes (2). Les autres cobayes adultes reçoivent :

Le n° 3, 4 gouttes.
Le n° 4, 8 —
Le n° 5, 12 —
Le n° 6, 20 —

Aucun symptôme local ne se manifesta ; les cobayes conservèrent l'apparence de la santé, et continuèrent à bien manger. Au bout d'un temps variable pour chacun d'eux, les ganglions furent enlevés pour

faire des cultures. Voici quel fut le résultat pour les différents cobayes :

N° 1 Ganglions	enlevés au bout de	8 jours.		Cultures fertiles.
N° 2	—	—	14 —	—
N° 3	—	—	17 —	Cultures stériles.
N° 4	—	—	26 —	Culture fertile.

N° 5. Ce cobaye est mort spontanément au bout de 15 jours. Les cultures du sang sont stériles ; celles du ganglion fertiles.

N° 6. Ganglions enlevés au bout de 26 jours. Cultures stériles.

La possibilité de séjourner un certain temps (au moins une quinzaine de jours) dans le ganglion sans y être détruits existe donc, non seulement pour le charbon dont la virulence a été augmentée par addition de sang ou par l'addition du vide, mais encore pour le charbon dépourvu de toute virulence. Il semble même que, chez la souris, une première inoculation de ces bacilles inoffensifs ne produise pas toujours un effet vaccinal contre une seconde inoculation, mais qu'au contraire, dans certains cas, il y a plutôt une action cumulative.

VIIe Expérience. — Une souris est inoculée, à la dose d'une goutte, avec une culture de la race A. Un mois et demi après, elle est inoculée de nouveau avec la même culture, à la même dose. 8 jours plus tard, nouvelle inoculation dans les mêmes conditions. L'animal meurt trois jours après cette dernière, sans œdème et sans bacilles, ni dans le sang, ni dans la rate, dont les cultures restent stériles. Les cultures du ganglion, au contraire, sont fertiles et donnent une prolifération charbonneuse caractéristique.

VIIIe Expérience. — Une souris est inoculée une première fois avec la même culture et en même temps que la souris précédente. Vingt jours après, elle subit une inoculation avec une culture de A α $\frac{1}{4}$, c'est-à-dire avec une culture de la race A à virulence augmentée par l'action du vide imparfait.

Or, tandis que, dans les conditions ordinaires, cette culture ne tue la souris qu'au bout d'une vingtaine de jours, elle la produisit dans ce cas au bout de 7 jours seulement. Comme d'ordinaire, *les cultures du sang et de la rate restèrent stériles* tandis que celles du *ganglion* sont *fertiles*.

Le sang de cette souris inoculé à une nouvelle souris la fit mourir au bout de 12 jours. Dans le sang, on ne trouva *pas de bacilles* et les cultures restèrent *stériles*.

La *culture ganglionnaire* précédente (A + Aα. souris 7 jours — bacilles et spores) injectée à deux souris, à la dose de cinq gouttes chacune, les fit mourir, l'une au bout de

8 jours, l'autre au bout de 26 jours, sans qu'il y ait pénétration de bacilles dans le sang; le bacille se localise dans le ganglion et *les cultures du ganglion sont seules fertiles.* Nous verrons plus loin que cette propriété est caractéristique des cultures ganglionnaires.

IV. *Influence du nombre. — Un virus d'intensité moyenne, injecté à dose faible, se localise dans le ganglion, et peut amener la mort tardive de l'animal. — Après une vaccination incomplète, le virus d'épreuve se comporte de la même manière.*

De même que les cultures de la race A, dans l'échelle de reconstitution de la virulence, passent par une phase spéciale où le bacille charbonneux produit, en se localisant dans le ganglion, une maladie à évolution lente; de même les cultures de la race 2 A et 3 A, en voie d'atténuation, passent, dans cette marche descendante, par un état absolument semblable.

Pour arriver à ce résultat, il faut combiner l'affaiblissement de la culture avec le petit nombre des agents infectants. C'est ainsi que, dans l'expérience suivante, la même culture qui, à la dose d'une goutte, amène une mort tardive chez le cobaye, le tue en 2 et 3 jours aux doses de trois et cinq gouttes. C'est le même résultat qui se produit, quand, après des vaccinations insuffisantes, l'animal succombe tardivement à l'inoculation d'épreuve.

IX

IXe Expérience. — Une culture de la race 3 A en bouillon $\frac{1}{7}$, après un séjour de 3 mois et 6 jours dans l'étuve à 30° est inoculée à quatre cobayes à la dose d'une goutte pour chaque cobaye... (L'examen histologique montre de belles spores ovalaires libres et en amas.)

Un des cobayes mourut 12 jours après l'inoculation. Dans le *sang* et la *rate*, il n'y a pas de bacilles charbonneux, et les *cultures restent stériles.*

Les ganglions de l'aine sont rouges, un peu tuméfiés; cependant la culture est restée *stérile.*

Le 2e cobaye fut étranglé 2 jours après, c'est-à-dire 14 jours après l'inoculation. Les cultures du *sang* sont également *stériles*, mais celle du *ganglion* donna lieu à une prolifération de *bacilles grêles*, pâles, avec formation de spores en forme de tête de clou.

Le 3e cobaye mourut le 20e jour. Dans le sang, on ne trouve *pas de bacilles*. Autour du ganglion de l'aine, on trouve plusieurs petits tubercules, blancs, crétacés, durs, d'un demi-millimètre de diamètre, qui, au microscope, sont constitués par des coccus très réfringents oscillants, semblables à des spores. *Pas de bacilles dans la rate*. Les cultures du *sang* sont *stériles*.

Les cultures du *ganglion* donnent naissance à des *bacilles grêles* avec spores en clou, comme ci-dessus.

Le dernier et 4e cobaye fut étranglé le 21e jour. Mêmes résultats pour l'examen du sang et de la rate. Cultures du *sang* et de la *rate stériles*. La culture du *ganglion est fertile*.

Xe Expérience. — Deux cobayes ont subi, dans l'intervalle d'un mois, cinq inoculations à la dose de deux gouttes avec une culture de la race A, et une 6e avec une culture de la race 2 A en voie d'atténuation. Puis, l'inoculation d'épreuve fut faite, au bout de 10 jours, avec un virus 3 A de la série ascendante, un peu affaibli, tuant le cobaye en 3 jours. Ces deux cobayes sont morts le 30e jour après la dernière inoculation. Dans le *sang* et dans la *rate*, on n'a pu trouver de *bacilles charbonneux* et les cultures sont restées *stériles*. Les ganglions de l'aine étaient rouges, tuméfiés. Cependant, les cultures ont donné un résultat négatif, ce qui tient très probablement à des conditions défectueuses de l'ensemencement[1].

C'est du moins ce qu'il est permis de supposer d'après l'expérience suivante où le ganglion fut enlevé sur l'animal vivant 17 jours après la dernière inoculation.

XIe Expérience. — Un autre cobaye subit en même temps que les deux précédents, dans l'espace d'un mois, quatre inoculations préventives avec la culture de la race A, puis 7 jours après la dernière, une nouvelle inoculation avec le même virus 2 A que dans l'expérience précédente. Ce cobaye fut étranglé 17 jours après cette dernière inoculation et des cultures furent faites avec le sang, la rate et le ganglion. Les cultures du *ganglion* furent *seules fertiles* et donnèrent lieu à une abondante prolifération de bacilles charbonneux.

La comparaison entre les expériences précédentes fournit des remarques intéressantes. Dans les différents cas, on arrive à peu près au même résultat : le microbe du charbon persiste dans le ganglion, y conserve sa vitalité, tandis que dans le

1. Pour extraire le ganglion et l'ensemencer, les poils sont coupés aussi près que possible, puis avec un fer rouge la peau est brûlée plus ou moins fortement, puis l'incision est faite et les ganglions sont enlevés avec des pinces stérilisées. Il est possible que, dans quelques cas, la cautérisation au fer rouge ait été trop forte. Il en résulte alors une destruction des microbes restés dans le ganglion et l'insuccès des cultures.

sang il est tellement modifié que sa végétabilité dans les milieux artificiels a été anéantie. Or, cet effet est obtenu aussi bien avec un bacille d'intensité forte ou moyenne qu'avec un bacille atténué : c'est une question de nombre et de dose. Quand, par suite d'une vaccination insuffisante, l'animal meurt tardivement après l'inoculation d'épreuve, le microbe se trouve dans le sang dans les mêmes conditions que chez un animal qui succombe tardivement à l'inoculation d'un virus actif employé à dose faible ou d'un virus très atténué à dose plus forte. Il semble donc, si l'on en juge par les effets sur le microbe, que les qualités acquises par le sang dans cette vaccination incomplète soient de même nature que celles qu'il possède déjà, chez l'animal non vacciné, vis-à-vis de virus atténués ou de virus actifs employés à doses faibles. Ces modifications vaccinales ne seraient alors que la mise en jeu plus efficace d'une propriété qui existe à l'état normal et que l'on peut mettre en évidence par des conditions appropriées de nombre ou de virulence.

Quelle est la nature intime des modifications vaccinales produites dans le sang? Y a-t-il changement dans la constitution chimique par apport d'une nouvelle substance, ou seulement augmentation ou transformation chimique d'une substance empêchante qui existerait normalement dans le sang, et qui imprégnerait tout l'organisme? Malgré l'obscurité qui règne encore sur la nature de ces modifications du sang, on peut affirmer qu'elles se produisent, puisque nous en constatons les effets; quant à l'action locale sur le microbe au point d'inoculation et dans le ganglion, il est probable qu'elle existe, mais elle ne résulte pas d'une digestion intra-cellulaire.

Quoi qu'il en soit, je ne pourrais admettre une action efficace par phagocytose, sans le correctif suivant : cette action ne serait ni très active ni très rapide, et ne suffirait pas à elle seule à anéantir le microbe, même au bout d'un temps fort long; elle n'empêcherait pas les infections tardives.

La pénétration des microbes dans l'intérieur des cellules, qu'elle soit active ou passive, est un fait certain ; mais l'action cellulaire ne s'exerce pas dans le sens indiqué par la théorie de la phagocytose. Le microbe inclus dans la cellule s'y

transforme, mais ne s'y détruit pas; il y est plutôt protégé contre l'action nocive du sang et du plasma intercellulaire. Aussi ce phénomène, surtout dans le ganglion, peut bien arrêter pour quelque temps l'invasion microbienne, mais il ne met pas obstacle aux infections tardives et, à ce point de vue, il est plutôt un danger qu'un bienfait. Tant que ces cellules, où le microbe vit pour ainsi dire en parasite, séjournent dans l'organisme, elles peuvent être, à la moindre cause d'affaiblissement (froid, jeûne, etc.), le point de départ d'un retour offensif de ce microbe.

C'est ainsi que se produisent les morts tardives, soit par infection du sang, soit par inflammation d'un organe essentiel comme le poumon, ce qui est plus rare [1].

V. *Influence du milieu ganglionnaire sur l'atténuation de la virulence du bacillus anthracis.*

Comme on le verra plus loin dans l'étude des cultures ganglionnaires, le séjour du bacillus anthracis, dans l'intérieur du ganglion, modifie sa virulence qu'elle atténue notablement. Avec les virus faibles qui ont servi de point de départ à ces expériences, il était difficile d'apprécier nettement et de mesurer la valeur de cette atténuation, en raison du peu de différence existant entre les cultures originelles et les cultures ganglionnaires dérivées des premières.

Les connaissances acquises antérieurement sur l'influence du nombre dans la localisation ganglionnaire donnaient un moyen de résoudre la question. En mettant à profit cette indication, on arrive, par un contraste réel, à mettre en évidence le rôle du ganglion dans cette atténuation.

C'est ce qui résulte de l'expérience suivante :

XIIe Expérience. — Un lapin inoculé avec le sang d'un cheval mort du charbon fournit la semence d'une culture charbonneuse. Cette culture propagée directement en bouillon depuis plus d'un an était très affaiblie, car, pour tuer un lapin en 6 jours, une dose de 10 à 15 gouttes était

1. La plupart des faits exposés dans ce mémoire viennent à l'appui des idées émises et enseignées avec une grande autorité par M. le professeur Verneuil.

nécessaire; cependant elle tuait encore le cobaye en 48 heures, à la dose de 2 gouttes.

Cette culture, que je désignerai sous le nom de *cheval-lapin*, fut inoculée à un lapin à la dose de 2 gouttes. — *Examen histologique*. Bacilles et filaments dont un grand nombre avec spores.

Ce lapin résista complètement à cette inoculation et ne présenta ni œdème ni trouble apparent quelconque. Il est encore vivant 3 mois après l'inoculation. Malheureusement, cet animal, disparu par suite d'accident, n'a pu être observé plus longtemps. Au bout d'un mois, les ganglions furent enlevés pour faire des cultures. Ces cultures, fertiles dès le lendemain, présentent au bout de 3 jours des traînées soyeuses qui partent du ganglion et qui se désagrègent par l'agitation; elles sont composées de *bacilles courts* quelquefois en fragments. *Pas de spores*. Les cultures du *sang*, faites en même temps, furent *stériles*.

Une de ces cultures ganglionnaires est alors inoculée à 2 cobayes à la dose de 2 et 4 gouttes. Le premier cobaye mourut au bout de 60 jours. Les cultures du *sang*, seules faites, furent *stériles*.

Le 2e cobaye était encore bien portant 84 jours après l'inoculation A ce moment il fut soumis au jeûne.

La privation d'un seul repas suffit à le faire mourir.

Dans le sang, on trouve des bactériums, des coccus et des diplococcus souvent en petits amas. La rate congestionnée, noirâtre, est remplie de coccus et de diplococcus.

Les poumons sont très congestionnés.

Les cultures du *sang* sont *stériles*.

Les cultures de la *rate* sont *fertiles*. Celles du *poumon* et du *ganglion* sont aussi *fertiles*.

Voilà donc une culture qui tuait le cobaye en 48 heures et qui, après avoir subi l'action du ganglion d'un lapin vivant pendant 1 mois, ne le tue plus qu'au bout de 60 jours. Il est bien certain, d'après tous les faits positifs précédents, et surtout d'après ceux constatés sur ce dernier cobaye, que le premier cobaye est mort du charbon; quant au second qui semblait être à l'abri de tout danger, il n'en était pas moins sous l'influence d'une infection latente, car il n'aurait pas succombé à une cause aussi bénigne que la privation d'un seul repas. La fertilité des cultures de la rate, du poumon et du ganglion suffit amplement à démontrer la chose.

Comment expliquer la présence de bacilles encore vivants dans le poumon et dans la rate, tandis que les cultures n'en montrent pas dans le sang? Ou bien tous les agents infectieux

du sang ont perdu leur végétabilité, et dans ce cas ceux qui ont été englobés par les cellules auraient reconquis cette propriété, ou bien un certain nombre l'ont conservée et ce sont précisément ces derniers qui auraient été retenus dans les cellules de la rate ou du poumon. Cette dernière hypothèse paraît vraisemblable, si l'on considère que les cultures du sang, dans quelques cas très rares, ont donné des résultats positifs. Cependant ce fait n'est qu'une exception et les inoculations sur les animaux viennent à l'appui de la première hypothèse. En effet, quoique les microbes restés dans le sang soient considérablement modifiés au point de vue de leur forme et de leurs propriétés végétatives, ils ne sont pas morts, ils ont conservé un certain degré de virulence, puisque, injectés à dose faible dans le tissu conjonctif d'un animal, ils occasionnent fréquemment la mort; mais c'est le plus souvent une mort tardive avec les caractères que nous avons signalés. Cependant, à hautes doses, ils déterminent quelquefois une mort rapide avec œdème et pénétration des bacilles dans le sang. C'est ce qui est arrivé avec le sang d'un cobaye vacciné incomplètement et mort 72 jours après l'inoculation d'épreuve. On pourrait donc se demander si, dans ces cas, la virulence ne serait pas le résultat du transport dans un milieu plus favorable à la végétabilité, puisque cette végétabilité est quelquefois conservée au microbe, par un séjour dans des organes tels que la rate et le poumon, tandis qu'elle semble avoir disparu complètement dans le sang. Ce phénomène est encore plus manifeste, quand ce microbe, si modifié par le sang, s'arrête dans un ganglion lymphatique. On le met en évidence par un procédé ingénieux quand, après avoir inoculé un animal dans la cuisse droite, on fait des ensemencements avec le ganglion de l'aine gauche. On obtient très souvent alors des résultats positifs, tandis que les cultures du sang restent stériles.

Tous ces phénomènes sont très complexes, et si l'on commence à mieux connaître le rôle du sang et de ses produits d'exsudation dans la protection de l'organisme contre l'invasion du microbe, celui de la cellule lymphatique reste encore mystérieux. Il est difficile d'admettre qu'elle joue un rôle

actif pour englober des microbes déjà très affaiblis qu'elle ne détruit pas, et qui conservent leur vitalité au delà des limites dans lesquelles son action pourrait être efficace. Peut-être est-ce le contraire qui a lieu. Le bacille du charbon modifié, très affaibli par son séjour dans le sang, a sans doute encore assez de vitalité pour se fixer sur la cellule, y pénétrer pour y vivre en parasite à l'abri des mouvements et des influences destructives. A coup sûr, un plus long séjour dans le sang l'aurait complètement anéanti, et, dans la lutte qu'il a à subir, c'est sans doute la seule ressource qu'il ait d'échapper à la destruction. Ce n'est là qu'une théorie, et si je l'expose, c'est pour montrer que les faits sont plutôt à son avantage qu'à celui de l'intervention active de la cellule et de la digestion intra-cellulaire. Mais elle n'explique rien. Les influences respectives qu'exercent l'un sur l'autre la cellule et le microbe ont leur importance, sans doute, et peuvent donner lieu à des théories séduisantes. Mais elles ne sont pas tout, et ne jouent qu'un rôle minime dans les phénomènes de l'immunité. Les moyens par lesquels réagit l'organisme sont plutôt d'ordre chimique; ce sont les modifications dans la constitution des humeurs qui dominent tout. C'est à la physiologie de résoudre cette question.

VI. — *Le bacillus anthracis, transformé, peut aller se fixer dans des ganglions très éloignés du point d'inoculation, et recouvrer ses propriétés végétatives.*

Si dans la majorité des cas de morts tardives, le bacille transformé en coccus ne conserve sa végétabilité que dans le ganglion voisin du point d'inoculation, il arrive quelquefois cependant que la rate, le poumon et même le ganglion de la cuisse opposée à celle qui a reçu l'inoculation, donnent des cultures fertiles. Comme le sang reste stérile, même dans ces derniers cas, il est possible que le bacille modifié en coccus soit arrivé dans ce ganglion par la voie de la circulation générale et ait recouvré dans ce milieu sa végétabilité détruite dans le sang. C'est du moins l'hypothèse la plus probable. Le fait a été constaté plusieurs fois dans des expériences

disséminées; mais je rapporte ici l'expérience suivante pour isoler et mettre plus en relief le phénomène.

XIII[e] Expérience. — Un cobaye inoculé avec un mélange de sang, de foie et de poumon de cobaye nouveau-né charbonneux dont il sera question plus loin dans l'expérience XXI, fut tué 11 jours après l'inoculation, et on fit des cultures avec la rate et le ganglion qui furent toutes deux fertiles.

La culture de la rate est inoculée à un cobaye (10 gouttes) au bout d'un mois de séjour à l'étuve. Elle renferme de petits bacilles et de belles spores ovalaires.

14 jours après l'inoculation, les *ganglions droits* sont enlevés pour faire des cultures qui sont *fertiles* et formées de *coccus* et de *diplococcus.*

Ce cobaye guérit parfaitement au bout de quelques jours, et survécut 2 mois et 17 jours à cette opération. Enfin il mourut 3 mois pleins après l'inoculation, le 12 octobre dernier.

Dans le sang, on trouve quelques coccus; la rate est un peu congestionnée.

Les cultures du *sang* sont *stériles.*

Une culture du *ganglion gauche* fertile montre 12 jours après l'ensemencement un léger trouble, dû à des *bacilles grêles*, légèrement mobiles, qui donnèrent de *belles spores charbonneuses.*

Une culture de la rate est aussi fertile et présente à peu près les mêmes caractères.

Une souris qui avait reçu douze gouttes de la même culture était morte au bout de 20 heures sans *bacilles* dans le *sang* ni dans la *rate.*

ÉTUDE DES CULTURES GANGLIONNAIRES

Les méthodes employées jusqu'ici pour atténuer les cultures charbonneuses et fabriquer des vaccins reposent sur des procédés physiques qui agissent comme moyens de destruction plus ou moins rapide. Les vaccins ainsi obtenus offrent des caractères inconstants et variables. M. Chauveau[1] a remédié à ces défauts par un perfectionnement ingénieux. Après avoir rendu au bacille ultra atténué sa virulence pour la souris, il l'a fait passer successivement par l'organisme du cobaye et du lapin et a créé, par voie de reconstitution ascendante, un vaccin charbonneux d'une grande fixité. C'est un progrès dont la pratique des vaccinations tirera le plus grand

1. A. Chauveau, Variabilité du bacillus anthracis. *Arch. de méd. expérim.*, 1[er] novembre 1889.

profit. M'inspirant des mêmes idées, j'ai cherché à obtenir, pour le cobaye, un vaccin charbonneux approprié et j'ai utilisé une méthode, qui, au lieu d'emprunter ses procédés aux forces physiques, les puise au contraire dans des phénomènes d'ordre biologique. Assurément, les moyens employés par l'organisme vivant pour atténuer, modifier ou détruire les microbes qui l'ont envahi diffèrent considérablement de ceux que nous connaissons; ceux-ci produisent des modifications dont il est impossible de déterminer la nature et qui sans doute ne sont pas appropriées à leur destination spéciale. L'idéal serait donc d'obtenir un vaccin charbonneux préparé par l'animal lui-même. Or, il est évident que si les procédés mis en œuvre dans les tissus vivants pour atténuer d'abord et détruire ensuite les microbes sont réellement les mêmes que ceux qui existent à un degré plus accentué chez un animal vacciné, les transformations opérées par ce moyen seront plus en harmonie avec le but recherché, c'est-à-dire obtenir un microbe capable de conférer l'état vaccinal.

C'est pourquoi j'ai étudié à ce point de vue les cultures obtenues en ensemençant le ganglion d'un animal inoculé avec le bacillus anthracis. Comme on l'a vu précédemment, le microbe du charbon, en séjournant dans le ganglion d'un animal, s'atténue progressivement et peut même perdre complètement ses propriétés virulentes tout en conservant sa végétabilité. Suivant l'origine et l'activité du virus, suivant la durée de son séjour dans le ganglion, suivant aussi l'animal utilisé, l'atténuation est plus ou moins grande. On pourrait, par ce moyen, graduer le degré de virulence et obtenir de très bons vaccins charbonneux. Les cultures ganglionnaires ont des caractères de grande uniformité, non seulement dans la forme et l'évolution du bacille, mais encore dans sa virulence. Cette constance dans les propriétés des cultures persiste pendant plusieurs générations. C'est avec ces cultures que j'ai pu réaliser assez facilement la vaccination du cobaye, qui, comme on le sait, présente de grandes difficultés. Mais comme mon but était surtout de produire et d'étudier une maladie charbonneuse chronique, je n'ai pas poursuivi très loin mes recherches dans cette voie. Il y aurait peut-être intérêt à le faire.

Pour le moment je me contenterai d'étudier les cultures ganglionnaires chez les cobayes, au point de vue de leurs propriétés vaccinales et dans leurs rapports avec le charbon à évolution lente, déterminant des infections tardives. Nous allons voir par les expériences suivantes qu'elles fournissent un moyen facile et précis de réaliser une maladie charbonneuse chronique.

Production de charbon chronique par inoculation de cultures ganglionnaires.

XIVe Expérience. — La culture du ganglion de cobaye de l'expérience IV (culture ganglionnaire A α, cobaye 10 jours)[1] est essayée le troisième jour après sa mise à l'étuve, sur une souris et un cobaye. Examen histologique : Nombreux bacilles grêles. *Pas de spores.*

La souris meurt en 4 jours avec un œdème local considérable. Dans le sang, on trouve une grande quantité de coccus libres et en amas; dans la rate, on trouve en outre quelques bacilles. La culture du *sang* est *stérile*, celle de la *rate fertile*.

Le cobaye survécut pendant 28 jours et mourut subitement. A l'autopsie, on trouve quelques rares tubercules dans le foie et la rate. Au pli de l'aine, près du point d'inoculation, on trouve, dans le tissu conjonctif, de *petits tubercules crétacés*, dans lesquels on reconnaît des débris de bacilles charbonneux. Les cultures du *sang* restent absolument *stériles*. Une culture du *ganglion* donne lieu à une prolifération de *bacilles charbonneux*.

Cette expérience est instructive. Elle montre pendant quel temps très long, chez le cobaye, le bacillus anthracis peut séjourner dans le ganglion sans tuer l'animal inoculé et sans perdre ses propriétés végétatives. Il est possible que la mort de ce cobaye soit due à une tuberculose et que sans cette complication il eût survécu. Mais d'après tout ce que nous avons vu précédemment, il est probable que nous avons affaire à une mort tardive par le charbon. Quoi qu'il en soit, il est certain qu'après 28 jours de séjour dans le ganglion voisin du point d'inoculation, le bacille n'avait pas été détruit complètement.

1. Les cultures charbonneuses obtenues par l'ensemencement d'un ganglion seront désormais désignées sous le nom de *cultures ganglionnaires* avec, entre parenthèses, la nature du charbon, le nom de l'espèce animale qui les a fournies et le nombre de jours pendant lequel le bacille a séjourné dans le ganglion.

Cela contribue sans doute à augmenter encore la durée des résultats de la vaccination par les vaccins vivants.

Qu'ils soient sécrétés dans un ou plusieurs centres, ces produits entretiennent les phénomènes de la vaccination. Dans le cas où la vaccination ne s'est pas produite ou a été incomplète, comme après les inoculations avec un virus non suffisamment atténué, l'équilibre entre les propriétés nocives du sang et le degré de vitalité et de virulence du microbe est rompu, et c'est le contraire qui se produit. Le poison charbonneux sécrété lentement réagit suffisamment sur le sang pour modifier à la longue sa constitution. Alors le microbe devient plus actif, sa nutrition se modifie et, ses sécrétions devenant plus abondantes, le poison diffuse dans l'organisme et entraîne la mort. C'est dans ces conditions que le microbe peut vivre dans le sang sous sa forme de coccus et quelquefois même sous sa forme bacillaire, comme nous l'avons observé dans l'expérience III.

Il est certain que, dans l'expérience précédente, les coccus du sang n'étaient pas morts et quoique les moyens de culture employés n'aient pu mettre en évidence leur végétabilité, il est possible qu'ils aient pullulé dans le sang pendant la vie. En tout cas, transportés avec le sang dans le tissu conjonctif d'un animal vivant, ils ont reconquis leur virulence et leur forme caractéristiques.

Devant l'impossibilité de trouver aucun bacille dans le sang et dans les viscères, ni par les examens ni par les cultures, ce fait est une démonstration physiologique de la nature charbonneuse de ces coccus, et prouve que ce cobaye, incomplètement vacciné, est bien mort du charbon, mais d'un charbon spécial, qui aurait pu être méconnu sans le résultat positif de l'inoculation du sang. Cela montre aussi que le protoplasme du bacille charbonneux est très résistant, qu'il peut être fragmenté en segments très courts qui deviennent libres, vivent et se multiplient sous cette forme dans l'organisme, où ils peuvent rester très longtemps sans être détruits. Ils ont subi de grandes transformations dans leur forme et leur activité; mais ils ont conservé, quoique à un moindre degré, les propriétés infectieuses de la souche dont ils proviennent. Le

caractère principal de l'infection qu'ils produisent est la lenteur de l'évolution, qui ne se traduit par aucun symptôme apparent, nettement accusé.

b. — Cultures ganglionnaires provenant du cobaye.

XVIIIe Expérience. — Une culture ganglionnaire de l'expérience XI (culture ganglionnaire 2 A, cobaye 17 jours) est inoculée à 4 cobayes aux doses de 2, 4, 5 et 8 gouttes. Dix jours après, on pratique une nouvelle inoculation avec la même culture, à la dose de 10 gouttes. Enfin, après un intervalle de 5 jours, une dernière inoculation est faite avec une culture de 2e génération à la même dose de 10 gouttes.

Le 7e jour après cette opération, un virus d'épreuve 2 A est inoculé aux 4 cobayes, en même temps qu'à un témoin, à la même dose de 2 gouttes.

Le cobaye témoin est mort le 3e jour en même temps qu'un cobaye vacciné. Les 3 autres ont parfaitement résisté et subissent 7 jours après une nouvelle inoculation d'un virus 3 A, tuant le cobaye en 48 heures, sans éprouver aucun trouble.

Enfin, 40 jours après cette dernière inoculation, ils furent de nouveau inoculés avec un virus actif. Deux d'entre eux reçurent une culture d'un virus tuant le cobaye en 80 heures; le 3e fut inoculé avec une culture analogue, mais dont la virulence avait été augmentée par un passage sur le cobaye.

Les deux premiers résistèrent à cette 3e inoculation virulente, le 3e au contraire est mort le 5e jour après l'inoculation, avec tous les caractères du charbon typique. Les deux premiers sont encore bien portants 10 mois après la 1re inoculation d'épreuve et 7 mois après la dernière.

Chez les cobayes vaccinés, le virus d'épreuve reste longtemps vivant dans le ganglion voisin du point d'inoculation. — Puisque, d'après les expériences et les faits exposés ci-dessus, le bacille charbonneux arrivé à un certain degré d'atténuation peut se localiser dans le ganglion et y rester un temps très long sans perdre ses propriétés actives, la question se posait, pour les animaux vaccinés, de savoir si les bacilles du virus d'épreuve peuvent également vivre dans le ganglion, et combien de temps ils peuvent y séjourner sans perdre leurs propriétés végétatives. Pour résoudre la question, les quatre cobayes vaccinés reçurent le virus d'épreuve dans la cuisse gauche, dans celle qui n'avait pas subi les inoculations vaccinales. Puis, les ganglions gauches furent enlevés sur

l'animal vivant au bout de 6 et 15 jours, pour faire des cultures. Or, les quatre cultures donnèrent des résultats positifs. De ces quatre cobayes, un seul est mort du charbon 72 jours après l'inoculation d'épreuve (voir expérience XVII). Les autres sont encore vivants au bout de 10 mois. Ces cultures ont présenté des caractères particuliers sur lesquels il est nécessaire d'insister. Au lieu de se déposer par petits flocons au fond du matras, les bacilles sont répandus dans la masse et donnent au bouillon qu'ils troublent légèrement un aspect nuageux bien différent de celui des cultures normales. Si, à ce moment, on examine au microscope, on trouve des bacilles tellement grêles et pâles, qu'il est très difficile de les voir sans coloration. Au bout de 48 heures environ, il se forme des spores dans quelques bacilles, mais ces spores sont situées à l'extrémité du bâtonnet; elle sont ovalaires, d'un diamètre supérieur à celui du bacille, auquel elles donnent l'aspect d'une baguette de tambour. Ces bacilles sporulés ont une tendance à se réunir en amas, et bientôt le bouillon s'éclaircit; il se forme de petits flocons qui restent en suspension dans le liquide. Ces flocons sont constitués par de belles spores ovalaires très réfringentes, semblables aux spores du charbon virulent.

Ces cultures ganglionnaires provenant d'animaux vaccinés sont très atténuées; elles ne tuent la souris qu'à forte dose (5 et 8 gouttes), et encore n'obtient-on pas un charbon typique avec pénétration et pullulation des bacilles dans le sang. Les cultures du sang restent stériles; celles du ganglion et de la rate sont au contraire fertiles.

Les résultats des vaccinations varient beaucoup, suivant la nature du vaccin, la dose employée, l'âge et la génération de la culture, l'intervalle entre les vaccinations. C'est ce qui résulte des expériences suivantes où nous avons modifié les conditions expérimentales.

XIX[e] Expérience. — Une culture ganglionnaire (Aα, souris 20 jours, 5[e] génération) est inoculée à un cobaye adulte à la dose de 10 gouttes et à un jeune cobaye de 5 jours, à la dose de 4 gouttes. Au bout de 4 jours; une nouvelle dose de 10 gouttes est injectée au cobaye adulte seule-

ment. Trois jours plus tard, les deux cobayes reçoivent chacun une nouvelle dose de 10 gouttes de la même culture.

Le 4e jour après cette dernière inoculation, les deux animaux meurent en même temps. Il n'y a pas de bacilles dans le sang; la rate et les viscères sont normaux. Les cultures du sang restent stériles. Mais on trouve dans le sang et dans la rate, une grande quantité de fragments en forme de coccus et de diplococcus.

XXe Expérience. — Une culture ganglionnaire (Aα, souris 20 jours, 6e génération) est inoculée à deux cobayes à la dose de 10 gouttes.

Quatre jours après, une nouvelle dose de 15 gouttes est inoculée à chacun d'eux.

Le lendemain, 16 heures après l'inoculation, un des cobayes est trouvé mort. Dans le sang, on ne trouve pas de bacilles; dans la rate, qui est noire et augmentée de volume, il y a peut-être quelques bacilles. Le foie est mou, congestionné.

Il y a un peu d'épanchement de sérosité claire dans le péritoine, qui est rouge. Les poumons sont un peu congestionnés. Les cultures du sang, de la rate et du foie sont stériles. — Dans le sang, la rate et le foie, on trouve de nombreux fragments à forme de coccus et de diplococcus.

Le cobaye survivant fut inoculé, 7 jours après la dernière vaccination, avec une goutte d'un virus d'épreuve tuant le cobaye en 4 jours. Il résista et, au bout de 8 jours, il reçut une goutte d'un virus plus fort tuant le cobaye en 48 heures. Il mourut 5 jours pleins après l'inoculation. Au point d'inoculation dans la cuisse gauche on trouve un œdème hémorrhagique considérable.

Les ganglions sont gros, comme infiltrés. La rate est très volumineuse. L'urine est sanguinolente et remplie de bacilles.

Dans le sang, on trouve un très grand nombre de bacilles segmentés et de fragments à forme de coccus simples ou doubles.

Il existe un grand nombre de leucocytes chargés de coccus très réfringents.

Une préparation de sang frais sur le bord de laquelle on a ajouté une goutte de vésuvine montre ces coccus agités d'un mouvement brownien très vif, de sorte que c'est un véritable grouillement dans l'intérieur du leucocyte.

Que conclure des expériences précédentes? C'est que la vaccination du cobaye est réalisable, mais difficile, et que les conditions dans lesquelles elle se produit ne sont pas complètement déterminées. Cette question exige de nouvelles recherches; il est certain qu'en employant des vaccins de provenance ganglionnaire et nouvellement fabriqués, on arriverait à une solution précise du problème.

Mais il est un fait qui semble ressortir des expériences précédentes, c'est qu'en diminuant l'intervalle entre la première et la deuxième vaccination, on augmente considérablement les chances de mort de l'animal. Il se produit plutôt une action cumulative qu'une action vaccinale. Il faut donc un certain temps au vaccin pour agir et les effets obtenus sont toujours *relatifs*. Comme ce vaccin reste localisé dans le ganglion où il reste en activité latente pendant un temps fort long, n'est-ce pas à cette particularité qu'il faut attribuer la longue durée des résultats de la vaccination par les vaccins vivants et leur supériorité à cet égard sur les vaccins chimiques? Cela est probable. Cette idée est encore corroborée par ce fait que, chez un animal vacciné, le virus d'épreuve n'est pas détruit; il est considérablement modifié dans sa forme et sa nutrition, ses sécrétions ne sont plus nuisibles, et alors l'organisme a tout le temps nécessaire pour l'éliminer. Ce qui prouve bien qu'il n'y a qu'une simple transformation et non une destruction, c'est que dans certaines conditions ces microbes modifiés peuvent recouvrer une partie de leurs propriétés primitives. C'est ce que va mettre en lumière l'expérience suivante.

XXIe Expérience. — Cinq cobayes reçoivent chacun un centimètre cube de culture ganglionnaire (Aα, souris 20 jours 7e génération) dans la cuisse droite. Quatre jours après, les n°s 1 et 2 subissent une nouvelle inoculation de 1 centimètre cube dans chaque cuisse, et les n°s 3, 4 et 5 d'un centimètre cube seulement d'une culture de 8e génération.

Trois jours après cette dernière opération, les n°s 1 et 2 sont inoculés avec un virus fort tuant le cobaye en 36 heures.

Le n° 1 a été trouvé mort 80 heures environ après l'inoculation.

Pas d'œdème au point d'inoculation. Tache hémorrhagique dans les muscles de la cuisse. Les ganglions sont rouges.

Dans le liquide obtenu par dissociation du ganglion, on trouve quelques bacilles fragmentés et un très grand nombre de coccus libres. Les bacilles intacts sont rares.

Dans le sang, on trouve de nombreux bacilles, mais ce qui domine ce sont les fragments à forme de coccus.

Il y a une grande quantité de leucocytes qui sont remplis de ces coccus.

Le n° 2 a résisté. Il est encore vivant 7 mois après l'inoculation d'épreuve.

Les n°s 3, 4 et 5 ont reçu l'inoculation d'épreuve avec la même culture 2e génération, 10 jours pleins après la dernière vaccination.

Les n°s 3 et 4 sont morts le 5e et le 6e jour après l'inoculation d'épreuve, avec œdème au point d'inoculation.

Dans l'œdème et le ganglion on trouve un très grand nombre de coccus libres oscillants; les leucocytes et les cellules fixes en sont remplis. Dans le ganglion, ce sont surtout les cellules fixes qui contiennent les coccus.

Dans le sang, on trouve des bacilles fragmentés, des bacilles vides ne contenant plus qu'un ou deux fragments, mais surtout des fragments à forme de coccus simples ou doubles. Les leucocytes sont très abondants et ils sont tellement bourrés de coccus qu'ils ressemblent à des sphères granuleuses inertes.

La rate est volumineuse..

Le cobaye n° 5 survécut. Dans son sang pris sur le vivant on trouva aussi un très grand nombre de coccus, très peu de leucocytes.

Ce cobaye, femelle, avait reçu le mâle 7 jours avant l'inoculation d'épreuve, en même temps que les deux femelles précédentes, dans lesquelles on trouva des embryons à l'autopsie. Le mâle employé est le cobaye n° 2, celui qui a survécu à l'inoculation d'épreuve. Or, 15 jours pleins après l'inoculation d'épreuve, elle mit bas un fœtus pesant 38 grammes qui vécut pendant 4 jours, et qui mourut du charbon le 5e jour.

Dans le sang de ce fœtus, on trouve de nombreux coccus simples ou doubles ; quelques-uns sont piriformes. Une des cultures du sang a été fertile. Elle est constituée par des coccus et des diplococcus.

Celles de la rate et du poumon ont été fertiles. Celle du poumon montre dès le lendemain une prolifération abondante de bacilles, fragments et coccus. La culture de la rate est moins riche, mais présente de véritables bacilles charbonneux.

Indépendamment de la fertilité des cultures, des inoculations faites avec le sang, la rate et le poumon ont eu un résultat positif. Ce cobaye nouveau-né a donc réellement succombé au charbon. Le cobaye vacciné a donc transmis, après l'inoculation d'épreuve, le germe du charbon au fœtus. Avant de chercher le mécanisme et l'explication de cette transmission, revenons à la mère de ce fœtus. 35 jours après l'inoculation d'épreuve, elle était encore bien portante; cela ne prouve pas qu'elle n'était pas encore sous l'influence de l'infection charbonneuse, puisque nous avons vu un cobaye mourir du charbon 72 jours après cette inoculation. Pour m'en assurer, je l'ai sacrifiée à ce moment pour faire des inoculations et des

cultures. Dans le sang on trouve des coccus et des diplococus, mais en petit nombre. Dans la rate, on trouve des coccus et des diplococus ; les cellules spléniques sont chargées de ces cocus.

Les cultures du *sang* sont *stériles*, celle de la *rate* est *fertile*

Dans cette expérience, le fait dominant est celui de la transmission du charbon de la mère au fœtus : c'est celui que nous allons examiner particulièrement. Le passage de l'agent charbonneux à travers le placenta est ici un fait certain, mais ce n'est pas sous sa forme bacillaire qu'il a traversé cet organe. On peut affirmer, d'après toutes les observations précédentes que c'est sous forme de coccus qu'il existait dans le sang de la mère et qu'il a passé dans le fœtus. En outre, il a dû passer à travers les vaisseaux du placenta sans effraction.

Ces germes qui ont ainsi passé dans le fœtus étaient très atténués, et sans doute peu nombreux, puisqu'ils n'ont pas amené la mort dans l'utérus ; ils se sont arrêtés dans les organes parenchymateux, le foie, la rate, le poumon. Non seulement ils n'ont pas été détruits dans ces organes, mais ils ont plutôt reconquis leur virulence. C'est à l'insuffisance de la vaccination de ce fœtus qu'il faut attribuer ces résultats. Il n'a subi les influences vaccinales de la mère que pendant 7 jours à partir de la conception. D'après ce que nous savons sur la difficulté de la vaccination chez le cobaye, et d'après les expériences précédentes, ce laps de temps est insuffisant ; les modifications vaccinales des humeurs de ce fœtus n'ont pas été complètes. C'est ce qui a permis au microbe du charbon de pénétrer dans le sang de ce fœtus et d'y conserver, même sous sa forme atténuée, sa végétabilité. C'est parce qu'ils ont trouvé un milieu encore assez favorable à leur végétabilité que ces germes ont pu vivre et sécréter le poison charbonneux. Ce qui le prouve, c'est précisément la fertilité d'une des cultures du sang de ce fœtus; or, on sait que, même dans les vaccinations incomplètes, les coccus qui pénètrent dans le sang perdent leur végétabilité. Aussi on est en droit de se demander pourquoi les cellules lymphatiques de cet organisme jeune dont la propriété phagocytaire est certainement aussi développée que chez l'adulte n'ont pu avoir raison d'un microbe si affaibli, si

atténué. Cette atténuation même n'est-elle pas une des causes de la transmission héréditaire du germe? Ce qui est certain, c'est que dans un grand nombre de maladies le germe passe de la mère au fœtus, et il arrive souvent que l'infection fœtale se manifeste plus ou moins tardivement. Le germe qui a passé dans l'organisme du fœtus se localise alors dans certains organes où il reste en activité latente pendant plusieurs jours, plusieurs mois et peut-être plusieurs années; puis, sous l'influence d'une cause occasionnelle quelconque, les accidents éclatent. Dans cette hypothèse, l'hérédité du germe serait beaucoup plus fréquente qu'on ne l'admet généralement.

Résumé et Conclusion

Maladie charbonneuse chronique et localisation ganglionnaire. — Dans l'échelle de variabilité ascendante ou descendante[1] le bacillus anthracis passe par certains états dans lesquels il produit une maladie charbonneuse chronique : l'évolution de la maladie subit l'influence des variations imprimées au microbe. Dans la variabilité ascendante deux moyens produisent ce résultat; l'addition de sang au bouillon de culture et l'action du vide. Par l'addition de sang, on provoque, comme l'a démontré M. Chauveau, le retour à la virulence des cultures inoffensives, mais cette restitution de la virulence se fait souvent d'une façon inégale pour les éléments d'une même culture, les uns recouvrant une virulence complète à effets rapides, les autres au contraire une virulence incomplète, à effets tardifs. L'action du vide imparfait combinée ou non à celle de la pauvreté du bouillon a pour effet de produire d'une manière assez constante cette virulence spéciale à manifestations lentes et tardives.

Dans la variabilité descendante, l'affaiblissement des cultures par un séjour prolongé à l'étuve, combiné au petit nombre des agents infectieux, détermine, chez l'animal inoculé, une maladie charbonneuse à évolution tardive.

1. Voir pour la définition de ces expressions : A. Chauveau, *Transformisme en microbiologie. Variabilité du bacillus anthracis* (*Arch. de méd. expérim.*, 1er novembre 1889).

Indépendamment de ces moyens artificiels, d'autres procédés conduisent aux mêmes résultats. Le meilleur est celui qui consiste à faire passer un virus mortel pour un animal par le ganglion d'un animal plus élevé. C'est ainsi qu'un charbon qui tue le cobaye en 48 heures, après avoir séjourné de 20 à 30 jours dans le ganglion d'un lapin vivant, ne tuera plus le cobaye qu'au bout d'un temps fort long. Cette condition est facile à réaliser. Il suffit d'inoculer le lapin à la face interne d'une cuisse et d'enlever le ganglion correspondant un certain nombre de jours après l'inoculation. Les cultures faites avec ce ganglion seront très atténuées pour le cobaye et ne produiront chez lui que des morts tardives. On peut aussi arriver aux mêmes résultats en employant le sang d'un animal mort tardivement après une inoculation charbonneuse, ou le sang d'un animal réfractaire comme le chien, inoculé préalablement sous la peau avec un charbon très actif.

Les symptômes provoqués par l'inoculation de ces charbons atténués sont à peu près nuls. C'est à peine s'il se produit un peu d'engorgement des ganglions voisins du point d'inoculation. Il n'y a pas d'œdème. L'animal continue à manger jusqu'au dernier jour, sans présenter la moindre apparence de maladie. Cependant, dans certains cas, on observe un amaigrissement notable. Puis, à un moment où rien ne faisait prévoir une issue fatale, l'animal tombe malade, ne mange plus et meurt en quelques heures. Cela arrive toujours très longtemps après l'inoculation, dans un délai de 10 à 40 jours et même plusieurs mois. A l'autopsie, on ne trouve pas de bacilles ni dans le sang, ni dans la rate, ni dans les autres viscères ; les ensemencements du sang, de la rate, du poumon et du foie restent très généralement stériles. Il arrive quelquefois cependant, surtout dans des cas de morts très tardives (plusieurs mois après l'inoculation), que les cultures du poumon, de la rate et de ganglions lymphatiques très éloignés du point d'inoculation, ainsi que du thymus, sont fertiles. Quelquefois, mais rarement, les cultures du sang sont aussi fertiles. Mais ces derniers faits sont exceptionnels. Dans la grande majorité des cas (quand on emploie des cultures suffisamment atténuées), les cultures du sang, de la rate et du poumon restent

stériles, tandis que les cultures du ganglion voisin du point d'inoculation sont seules fertiles.

Mécanisme de la mort par le charbon. — Que conclure de l'opposition si fréquente entre la fertilité des cultures du ganglion et la stérilité des cultures du sang et de la rate, sinon que, dans le cas de mort tardive comme dans ceux de mort rapide, l'animal succombe à un empoisonnement par des substances solubles fabriquées dans le ganglion.

D'après tout ce que l'on sait maintenant sur les poisons solubles, le mécanisme de la mort par intoxication dans la maladie charbonneuse ne fait de doute pour personne. La plupart des faits de charbon chronique exposés dans ce mémoire ne font qu'ajouter de nouvelles preuves à cette théorie. Avec le charbon à évolution rapide, la démonstration n'était pas aussi facile, surtout à l'époque où elle s'est produite, et il n'y avait que plus de mérite à l'établir. C'est ce que M. Chauveau a fait le premier, en se basant uniquement sur des résultats expérimentaux. Sans revenir ici sur les faits d'infection charbonneuse avec localisation ganglionnaire du bacillus anthracis, et les phénomènes si remarquables observés chez les moutons réfractaires, je ne rappellerai que les expériences relatives à la vaccination intra-utérine des agneaux, parce que ce sont elles seulement qui ont servi de base à toutes les attaques dirigées contre la théorie.

M. Chauveau a démontré que si l'on vaccine plusieurs fois des brebis sensibles au charbon, dans les derniers mois de la gestation, les agneaux qui naissent sont réfractaires au charbon.

Les critiques adressées à ces expériences ont eu pour point de départ les expériences de MM. Straus et Chamberland. Ces auteurs ont, en effet, établi le passage du *bacillus anthracis*, de la mère au fœtus, chez le cobaye et le lapin [1]. Se basant sur ce fait, confirmé depuis par la plupart des expérimentateurs, ces auteurs avaient pensé y trouver un argument contre la théorie de M. Chauveau, sur la possibilité de la vaccination

1. Straus et Chamberland, *Passage de la bactéridie charbonneuse de la mère au fœtus* (*Soc. de biol.*, 16 décembre 1882 et *Archives de physiologie*, 1883, t. I, p. 436-475).

intra-utérine par des substances solubles, sans intervention des éléments figurés. Dans la pensée de MM. Straus et Chamberland, l'immunité contre le charbon, acquise au nouveau-né par le charbon supporté par la mère, ne résulterait pas du mécanisme invoqué par M. Chauveau, mais tiendrait au passage, dans l'organisme du fœtus, de quelques bactéridies conférant à ce fœtus une maladie légère, mais suffisante pour le vacciner.

Nous ne pouvons accepter cette manière de voir, pas plus que les arguments que l'on en a tirés contre la théorie du poison soluble, car ces arguments reposent sur des comparaisons inadmissibles.

Les expériences de MM. Straus et Chamberland ont été faites avec des virus actifs tuant la mère et le fœtus, avec des virus dont les bactéridies pénètrent et pullulent dans le sang de la mère. Mais les charbons employés par M. Chauveau pour la vaccination du mouton étaient des charbons atténués qui ne pénètrent pas dans le sang; les bacilles charbonneux sont le plus souvent détruits au fur et à mesure de leur pénétration dans le sang et dans les organes. Les expériences de M. Gamaleia[1] sur le mouton, et les miennes sur le cobaye, établissent le fait d'une façon péremptoire.

Il ne saurait donc être question du passage de cette bactéridie à travers le placenta, puisqu'elle n'existe pas dans le sang de la mère. Les cas où la bactéridie a passé de la mère au fœtus sont ceux où la brebis a succombé au sang de rate. Dans les cas où le virus charbonneux inoculé à la mère n'entraîne ni la mort ni l'avortement, le bacille charbonneux ne se trouve en aucun cas dans le sang du fœtus. M. Chauveau n'a *jamais* réussi à le déceler dans ces conditions. On ne peut donc établir aucune comparaison entre ces derniers faits et ceux qui leur sont opposés comme incompatibles, et la constatation expérimentale de 40 sujets vaccinés pendant la vie intra-utérine constitue une preuve irréfutable à la théorie du poison soluble.

1. Gamaleia, *Études sur la vaccination charbonneuse.* (*Ann. de l'Institut Pasteur,* t. II, p. 517, 1888.)

Mécanisme de la vaccination. — Il y a lieu de croire que les substances solubles fabriquées dans un organe lymphatique sont particulièrement actives. C'est ce qui résulte des faits de mort rapide avec localisation ganglionnaire du bacille peu atténué. C'est ce qui résulte aussi des phénomènes de vaccination aussi bien chez le mouton que chez le cobaye. Le virus atténué employé pour la vaccination s'arrête en effet dans le ganglion. Là il subit des transformations spéciales, sa nutrition est modifiée, il conserve pendant longtemps sa vitalité et fabrique des vaccins; puis, au fur et à mesure qu'il pénètre dans le sang, il est rendu inoffensif et est éliminé. C'est cette particularité qui rend possible et en même temps plus durable la vaccination par les vaccins vivants.

Quand un animal succombe tardivement à la suite de l'inoculation d'un charbon atténué, cela est dû sans doute à ce que le microbe, s'adaptant au milieu, devient plus actif, réagit davantage contre les causes d'affaiblissement, pullule sur place et finit par sécréter assez de poison spécifique pour neutraliser la résistance du sang.

La limite entre ces deux résultats contraires est difficile à préciser : c'est ce qui augmente les difficultés de la vaccination pour le cobaye.

Il est certain que, quand cette vaccination a lieu, elle ne modifie pas les propriétés attribuées aux cellules lymphatiques vis-à-vis du microbe, tandis que le sang acquiert pour le bacille virulent la propriété qu'il possède pour le microbe atténué. Sa résistance à la pénétration et à la multiplication du bacille est augmentée, et il n'y a peut-être, dans ce phénomène, que la manifestation plus active d'une propriété existant à l'état normal chez les animaux non vaccinés.

Modification de forme et de virulence du bacillus anthracis, par le séjour dans le ganglion. — D'après les résultats positifs des ensemencements du ganglion donnant lieu à une prolifération bacillaire, il y avait lieu de croire à la persistance et à la multiplication des bacilles dans cet organe. Or, il a été impossible de les mettre en évidence par différentes méthodes, et à leur place on trouve un très grand nombre de fragments

plus ou moins anguleux en forme de coccus, souvent associés par deux et formant des diplocoques.

Ce qui prouve la vitalité de ces fragments, c'est la fertilité des ensemencements. Il est donc probable qu'ils se multiplient sous cette forme dans le ganglion.

C'est aussi sous cette forme qu'ils pénètrent dans le sang; mais là ils ne peuvent triompher des causes de résistance qu'ils rencontrent et perdent complètement leurs propriétés végétatives. Le plus souvent, alors, ils deviennent inoffensifs et disparaissent. Cependant il arrive qu'après s'être fixés dans certains organes, ils y reprennent de la vigueur, se multiplient de nouveau et déterminent une infection secondaire. C'est la cause d'un grand nombre de morts tardives par le charbon.

Il résulte de tous ces faits que le protoplasma du bacille charbonneux est très résistant; ce bacille inoculé à un animal peut être réduit en fragments dans le ganglion et, sous cette forme, traverser le sang et les organes, passer dans l'urine sans être complètement détruit. Mais, ainsi transformé, il est rendu moins apte à résister à l'action nocive du sang et, au fur et à mesure qu'il y pénètre, il est rendu inoffensif et est éliminé : c'est le sang qui est le véritable destructeur du microbe.

Il peut au contraire rester confiné dans les organes et dans les cellules; il s'y maintient longtemps sans que l'animal paraisse en souffrir; il vit, fabrique des vaccins, ou bien s'y multiplie lentement et finit par sécréter assez de poison spécifique pour produire l'intoxication. On peut faire plusieurs hypothèses pour expliquer ces faits, mais en leur présence il est difficile d'admettre celle de la digestion intra-cellulaire.

Si les cellules lymphatiques jouent un rôle mécanique incontestable, leur action chimique est à peu près inconnue; en tout cas, cette action ne suffirait pas à elle seule à anéantir le microbe. La protection de l'organisme résulte donc surtout des influences nocives exercées par le sang ou ses produits d'exsudation sur la vitalité du *bacillus anthracis*.

III

LES ALTÉRATIONS DE LA PEAU DANS LA ROUGEOLE

Par M. le Dr **CATRIN**

Médecin-major, répétiteur d'histologie normale et pathologique à l'École du service de santé militaire.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE D'ANATOMIE GÉNÉRALE DE LYON)

Neumann [1], au début du seul mémoire que nous avons pu consulter sur les lésions de la peau dans la rougeole, s'étonne que si peu de travaux aient été faits sur cet intéressant sujet.

Cet étonnement, nous l'avons, huit ans après Neumann, éprouvé nous-même, car, contrairement à ce qui se passe habituellement en ces circonstances, l'appel de Neumann n'a pas été entendu et la voie qu'il avait tracée est restée stérile.

Depuis 1882 en effet on trouve dans la science diverses tentatives, peu nombreuses et infructueuses d'ailleurs, pour rechercher le microbe pathogène de la rougeole; mais dans aucune revue, aucune thèse, aucune société savante, on ne rencontre de travail sur les changements histologiques de la peau dans la rougeole.

Bien plus, le mémoire de Neumann est presque oublié, à peine cité. Dans le récent traité de Kaposi, c'est en quelques lignes qu'est résumée toute l'anatomie pathologique de la peau morbilleuse. Les lésions de l'exanthème morbilleux sont très simples; le microscope n'a pas encore montré jusqu'à présent dans les couches de l'épiderme et dans le tissu des

1. *Changements histologiques de la peau dans la rougeole et la scarlatine* (*Mediz. Jahrbücher*, 1882, p. 159), par Neumann.

papilles de lésions permettant de conclure à une prolifération des cellules (*Traité des maladies de la peau* de Kaposi, t. I, p. 274).

Les articles de dictionnaire ne sont pas plus prolixes : M. d'Espine dans le Dictionnaire Jaccoud ne dit pas un mot de l'anatomie pathologique de la peau dans la rougeole. Dans le Dictionnaire Dechambre, on trouve cette seule phrase sur laquelle nous n'insisterons pas : « Les lésions de la peau se bornent le plus souvent à une hypérémie du réseau capillaire du corps muqueux de Malpighi. »

Cornil et Ranvier (t. II, p. 761, *Anatomie pathologique*) ont constaté, dans la peau des individus morts de la rougeole, la réplétion des vaisseaux et la présence de quelques cellules migratrices dans la peau, dans les papilles et dans le corps muqueux de Malpighi, et de granulations pigmentaires jaunes dans la couche superficielle des papilles.

Quelle lésion de la peau, si banale qu'elle puisse être, ne sera point capable de provoquer cette hypérémie et partant cette présence de quelques cellules migratrices dans la peau ?

Dans le travail de Neumann, on trouve quelque apparence de spécificité des lésions, du moins en tant que localisation, car c'est seulement en de certains points que se montrent les accumulations de « cellules rondes ». Contrairement à Cornil, cet auteur ne trouve aucune de ces cellules dans le corps muqueux de Malpighi, toutes les agglomérations se font toujours au-dessous de la basale ou vitrée et principalement autour des vaisseaux, comme on devait s'y attendre, et autour des glandes sébacées ou sudoripares.

En 1882, Merklen fit remarquer combien était importante la notion de ces localisations, puisque ainsi étaient expliquées les expériences négatives d'inoculation d'*épiderme* des rubéoleux tentées par F. Mayr et Monro, tandis que l'inoculation du sang, des larmes, etc. (Fr. Home, 1768) donnait des résultats positifs.

Nous verrons que malheureusement il faut renoncer à cette ingénieuse explication et que Cornil et Ranvier ont bien vu, en constatant dans le corps muqueux la présence de cellules migratrices.

Faut-il donc attribuer cette pénurie de recherches à l'indifférence des travailleurs ou à la tendance actuelle, peut-être un peu trop exclusive, aux recherches bactériologiques?

Non, certes, et il y a plus consolante raison à invoquer : c'est la faible léthalité de la rougeole; en outre, la mort, due la plupart du temps à des complications, est d'ordinaire tardive, et dès lors l'éruption est depuis longtemps terminée et rend vaines les recherches ultérieures.

Le hasard nous a mis en présence d'un cas de mort survenue chez un malade atteint de rougeole boutonneuse. Le 17 février, ce malade avait du catarrhe oculo-nasal, etc.; le 18, l'éruption paraissait, et le 21, l'issue funeste avait lieu. Nous avons donc ainsi pu surprendre le processus éruptif en pleine évolution.

Les papules ont été recueillies à l'avant-bras, et, dès les premières coupes que nous avons pu faire, nous avons été frappé des lésions multiples et toutes spéciales que nous avons rencontrées; mais nous ne craignons pas d'avouer que l'interprétation de ces lésions, autrement difficile que les constatations histologiques, nous a été singulièrement facilitée par la complaisance et l'habileté de M. le professeur Renaut, près duquel nous travaillons depuis deux ans.

Qu'il nous permette de saisir avec empressement l'occasion qui nous est offerte de le remercier et pour sa savante direction, et pour l'hospitalité qu'il a bien voulu nous offrir dans son laboratoire.

Les lésions du derme, examinées dans les limites des papules ou aires maculeuses, se réduisent purement et simplement à l'infiltration lymphatique que l'on observe dans tous les cas de lésions maculeuses et papuleuses de la peau.

Nous n'avons pas à insister ici sur la cause de la configuration polycylique des lésions, qui est déterminée par le mode particulier de distribution des artères en cône vasculaire. (Renaut.)

Cette diapédèse est modérée d'ailleurs, sauf autour des artérioles, des follicules pilo-sébacés et dans le tissu conjonctif lâche entourant les glandes sudoripares. C'est-à-dire qu'il se passe ici ce qu'on observe d'ordinaire dans tous les cas d'hy-

pérémie cutanée devenue fixe : l'infiltration par les globules blancs étant au maximum dans les régions que nous venons d'énumérer et qui sont très vascularisées, on pouvait prévoir ces lésions *a priori* et du reste elles forment la base de la courte description de Neumann.

Mais il y en a d'autres. Parmi ces nouvelles lésions dont nous allons donner pour la première fois la description, il en est une qui saute immédiatement aux yeux pourvu que l'on se soit donné la peine de pratiquer un certain nombre de coupes sur la peau fixée par le liquide de Müller, puis durcie selon les règles ordinaires.

Cette lésion consiste en des phlyctènes d'un ordre tout à fait particulier; de prime abord, elles présentent les caractères de ce que M. Renaut a appelé les phlyctènes profondes, ce qui revient à dire qu'elles ne sont pas constituées par un simple soulèvement du stratum épidermique au-dessus du corps muqueux, le clivement entre les deux répondant à la couche granuleuse, mais que l'ectoderme est soulevé tout entier et que c'est le corps papillaire, c'est-à-dire le mésoderme à nu, qui forme le plancher de la lésion.

Autour de ces phlyctènes, au-dessous d'elles, à la périphérie des vaisseaux de distribution, des canaux des glandes sudoripares, des glandes elles-mêmes et des follicules pileux, existe une infiltration lymphatique abondante sur laquelle nous reviendrons en détail.

Mais à côté et en dehors de ces phlyctènes, on trouve des lésions beaucoup plus délicates et beaucoup plus répandues, intéressant non plus le derme mais l'ectoderme.

Ce sont ces lésions, qui, jusqu'à présent, ont échappé à l'attention des histologistes qui se sont succédé. Ces altérations sont en apparence comparables à l'altération cavitaire décrite par Leloir dans une série d'irritations du tégument, mais qui en réalité en diffèrent considérablement.

Elles consistent essentiellement en une accumulation de boules de substance colloïde dans la zone périnucléaire ou endoplastique des cellules du corps de Malpighi. Comme nous le verrons dans un instant, c'est de la combinaison des lésions hypérémiques et diapédétiques du derme et de la formation

des boules colloïdes dans les cellules malpighiennes que résulte la formation des phlyctènes.

Nous allons donc étudier successivement :

1° La formation des boules colloïdes dans les cellules du corps de Malpighi.

2° Celle des lignes de nécrose dans les parties profondes de l'ectoderme auxquelles elles donnent lieu ;

3° Les phlyctènes elles-mêmes à leurs différents stades.

Après cela, nous dirons quelques mots pour terminer, des caractères particuliers présentés par l'inflammation dont le derme et le corps papillaire sont le théâtre.

I

Lésions de l'ectoderme et formation des boules colloïdes. — Quand on examine une coupe de la peau atteinte de rougeole, après l'avoir fixée par le liquide de Müller, achevé de la durcir par la gomme et l'alcool, colorée par l'éosine hématoxylique et montée dans ce même réactif affaibli, on observe de prime abord un détail très intéressant signalé pour la première fois en 1890 par le professeur Renaut dans son cours à la Faculté des sciences de Lyon, c'est à savoir que la zone circumnucléaire ou endoplasme, des cellules normales du corps de Malpighi n'est pas du tout un espace vide ou rempli par un liquide incolore. Autour du noyau, vivement coloré en violet pur, la zone endoplastique se montre colorée en bleu pâle ; il existe donc là, et dans l'état parfaitement normal, un plasma particulier, qui jouit de la propriété de se colorer faiblement par l'hématoxyline à la façon d'une solution de chromatine très faible. Très certainement cependant, il ne s'agit pas de chromatine proprement dite, car les autres réactifs de la chromatine, tels que le carmin ou la purpurine, ne déterminent dans la zone endoplastique aucune coloration. Mais par contre, le détail de structure auquel nous venons de faire allusion paraît important en ce sens qu'il concourt à démontrer que, dans l'état normal, le noyau *baigne* dans un liquide exerçant à son endroit des fonctions nourricières, puisqu'il

présente certaines réactions histo-chimiques semblables à celles qui caractérisent le noyau lui-même.

Cela posé, il est aisé de voir que, dans la peau atteinte de lésions morbilleuses, l'ectoderme du voisinage des phlyctènes, ou même celui correspondant à de simples lésions congestives accusées par l'infiltration lymphatique du derme, présente de

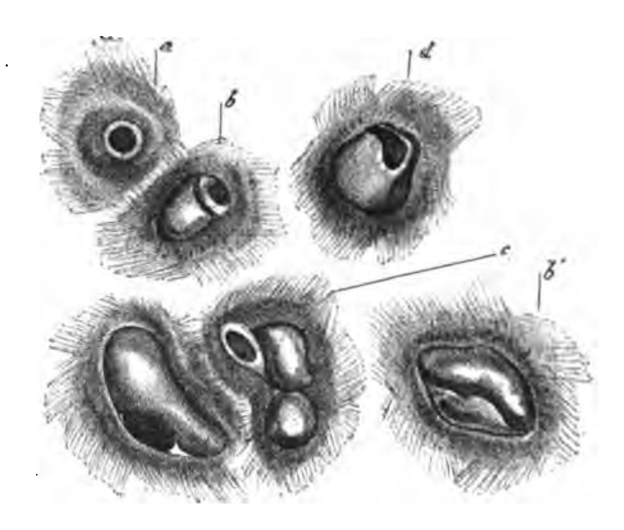


Fig. 1.
Chambre claire. — Oc. 3, obj. 9. — Tube tiré Reichert.
Boules colloïdes.

a, Cellule ectodermique normale avec sa zone endoplastique périnucléaire et ses filaments unitifs.
bb, Boule colloïde endoplastique refoulant le noyau.
c, Deux boules colloïdes refoulant le noyau.
d, Boule colloïde circonscrivant le noyau dans son intérieur.

nombreuses cellules dont la zone périnucléaire a subi des modifications considérables.

Tout d'abord on constate dans de nombreuses cellules l'altération cavitaire décrite par Leloir; celle-ci consiste, comme l'on sait, dans l'augmentation de volume de la cavité circumnucléaire; l'on peut de plus constater que cette cavité ne présente plus de coloration bleu pâle par l'éosine hématoxylique et qu'en conséquence le plasma endoplastique a changé de constitution. Sur certains points, à côté de ces cellules, on

rencontre aussi, mais très peu largement répandue, la lésion connue sous le nom d'atrophie du noyau par dilatation des nucléoles. Ce sont là des lésions banales d'irritation.

Mais il n'en est plus de même de celles que nous allons maintenant décrire.

Çà et là d'une façon plus ou moins discrète ou confluente, on trouve des cellules du corps muqueux de Malpighi, superficielles ou profondes, présentant, dans leur zone endoplastique périnucléaire, non plus un liquide se colorant en bleu pâle, ni une sorte d'altération vésiculeuse, qui fait ressembler la cavité périnucléaire à une petite boule soufflée et vide, mais bien un globe d'une substance réfringente, ayant l'éclat gras d'une masse de gélatine. Ce globe se colore en rouge brique lumineux par l'éosine du réactif et en rouge pourpre par le picrocarminate d'ammoniaque.

Il s'agit évidemment d'un globe colloïde. Ordinairement la substance colloïde prend sa place dans la zone périnucléaire, en dilatant cette dernière d'un côté, et en refoulant le noyau du côté opposé ; parfois cependant le noyau reste central et la substance colloïde forme un croissant ou un anneau autour du noyau. D'autres fois, le globe colloïde n'est pas unique, il est formé de plusieurs boules isolées d'abord, puis confluentes ensuite, mais conservant un contour festonné.

Ainsi constituées à leur début, ces boules s'accroissent en dilatant de plus en plus la cavité circumnucléaire. Elles arrivent à constituer des masses mûriformes refoulant à leur périphérie l'exoplasme de la cellule au sein de laquelle elles se sont développées. Quand pareilles lésions sont discrètes dans l'ectoderme, sa constitution générale ne paraît pas sensiblement altérée. Quand au contraire elles sont très nombreuses, on voit le corps papillaire subir une forte infiltration de cellules lymphatiques. Ces cellules viennent s'accumuler sur la limite du derme et de l'ectoderme et même s'engager dans son épaisseur. Le plus ordinairement à une petite distance de la limite superficielle du derme, on trouve dans ces points des cellules ayant subi, les unes à côté des autres, l'infiltration colloïde de leur cavité endoplastique. Dans ce cas, quand la masse colloïde mûriforme développée dans chacune d'elles

est devenue suffisamment volumineuse pour rompre la pellicule exoplastique distendue, on voit les cellules s'ouvrir les unes dans les autres et leurs masses colloïdes confluer les unes avec les autres. La lésion est dès lors préparée pour devenir une ligne de nécrose par coagulation et pour dessiner le long de cette ligne le plan fissural d'une phlyctène profonde.

II

Description des lignes de nécrose par coagulation. — Soit en plein corps muqueux, mais à peu près jamais dans les parties superficielles de ce dernier, soit et plus fréquemment au voisinage immédiat ou presque immédiat de la limite sous-épithéliale du corps papillaire, on voit, de distance en distance, des lignes occupées par une sorte de magma opaque sur les préparations examinées dans l'eau, translucides au contraire et d'une apparence fibrillaire sur les préparations montées dans la glycérine ou dans la résine dammar après coloration à l'éosine hématoxylique. Sous un fort grossissement (ocul. 3, obj. 8 a Reichert, tube tiré), on reconnaît que ce magma est constitué par un mélange de boules colloïdes, de globules blancs de la lymphe et du sang et de cellules du corps de Malpighi, dissociées, revenues à la forme ronde, à noyaux souvent multiples et présentant ou non une infiltration colloïde de leur zone périnucléaire. Des filaments de fibrine sont la cause de l'aspect fibrillaire précité; ces filaments pénètrent la masse de toutes parts et se poursuivent dans les intervalles et même dans l'épaisseur des cellules tuméfiées, détachées de leurs insertions.

Au-dessus et au-dessous de ce magma, quand la ligne de nécrose est interstitielle, les cellules du corps de Malpighi se tassent tangentiellement pour intercepter un espace lenticulaire occupé par la masse colloïde et épithéliale infiltrée de fibrine. Si celle-ci s'est développée exactement sur la limite du derme et de l'ectoderme, elle donnera naissance à une phlyctène profonde proprement dite, telle qu'elle a été décrite dans le mal perforant par M. Renaut et dans le zona par M. Pierret.

Si au contraire la ligne de nécrose est intra-ectodermique, il en résultera une phlyctène qui sera bien profonde parce qu'elle ne sera pas due au clivement de l'épiderme et du corps de Malpighi suivant la ligne granuleuse, mais qui néanmoins ne résultera pas de l'arrachement de l'ectoderme tout entier

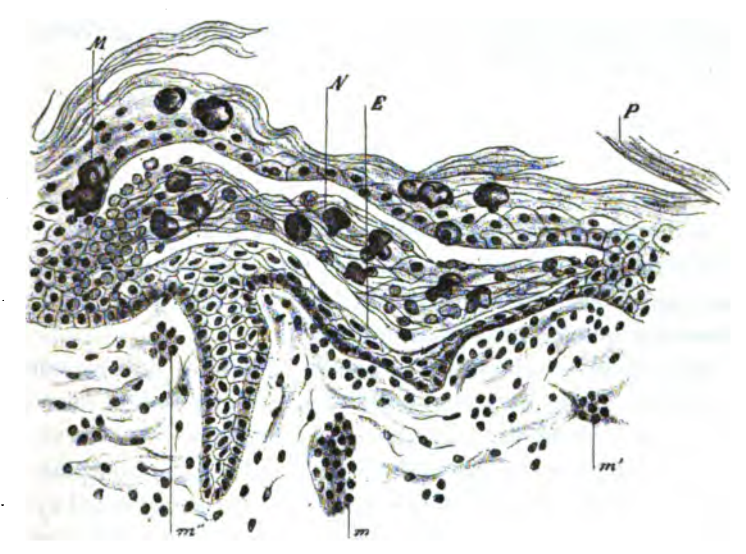


Fig. 2.
Chambre claire. — Oc. 3, obj. 5 Reichert.
Ligne de nécrose de coagulation.

N, Ligne de nécrose de coagulation (fibrine, cellules épithéliales, boules colloïdes, globules blancs.)
M, Masse colloïde mûriforme.
E, Lits de cellules ectodermiques aplaties.
P, Phlyctène superficielle dont la voûte est rompue.
m, m',m'' Infiltration lymphatique.

soulevé pour former la *voûte* de la lésion dont la surface dénudée du corps papillaire formerait le plancher.

Nous venons de décrire ici la lésion type, celle qui ultérieurement réalisera une petite phlyctène visible à l'œil nu ou du moins à la loupe; mais, en dehors de cette lésion type, il existe des intermédiaires entre les infiltrations colloïdes isolées et affectant la zone périnucléaire de cellules prises en particulier et les longues lignes de confluence de ces dernières, aboutissant à la formation d'une phlyctène. Entre ces deux

extrêmes, on trouve de petits foyers, de petites lignes de fissuration occupées par des boules colloïdes mûriformes et déjà même envahies par le réticulum fibrineux. On peut donc dire que l'ectoderme tout entier dans la limite des lésions morbilleuses est une série de petits points nodulaires, lenticulaires ou linéaires dans lesquels existent la confluence des boules colloïdes, l'infiltration du magma formé par elles, les cellules migratrices et un réticulum fibrineux.

III

Étude des phlyctènes. — La lésion que nous désignons ici sous le nom de phlyctènes est, il faut le dire immédiatement, absolument différente de ce que l'on a l'habitude de comprendre par ce terme en dermatologie.

La phlyctène classique renferme en effet, entre sa voûte et son plancher, un exsudat liquide au sein duquel ce n'est que secondairement qu'il arrive à se produire un coagulum fibrineux. Ici nous avons affaire à des lésions qui se comportent comme des phlyctènes, en ce sens qu'il y a clivement de l'ectoderme et formation d'une voûte et d'un plancher analogues à ceux de la bulle du vésicatoire ou du pemphigus; mais la différence consiste en ce que le contenu de la phlyctène est solide ou tout au plus mou : constitué par le magma que nous avons décrit dans les lignes de nécrose par coagulation, secondairement envahies par de nombreuses cellules migratrices et du plasma de la lymphe et du sang, gonflant les mailles du magma et ne tardant pas à être son tour le siège d'un nouveau dépôt de fibrine.

Quand la phlyctène est consécutive à une ligne de nécrose siégeant dans le plein du corps muqueux, ce dernier refoulé en haut et en bas forme la voûte et le plancher interceptant entre eux un espace lenticulaire qui n'est en somme que le déploiement de la ligne de fissuration primitive.

Au-dessus et au-dessous du contenu fibrineux et colloïde, les cellules malpighiennes sont aplaties par lit. L'espace développé est alors, soit absolument rempli par le magma épithé-

lial colloïde et fibrineux, ou bien au-dessus et au-dessous de ce magma, on voit sur les coupes une zone claire qui pendant la vie était probablement occupée par du liquide de transsudation et des globules blancs. Ceux-ci sont d'ailleurs nombreux dans le corps papillaire subjacent au plancher de la phlyctène; mais l'infiltration lymphatique n'est ordinairement pas très abondante dans les lits de cellules aplaties tangentiellement répondant au plancher. Inversement, l'ectoderme qui occupe le pourtour de la phlyctène ainsi que le corps papillaire de ce même pourtour est fortement infiltré de cellules migratrices : si bien qu'il n'est pas invraisemblable de supposer que c'est par les côtés et non par une ascension directe que la cavité de la phlyctène est envahie par les éléments migrateurs. On conçoit du reste qu'il en soit ainsi dès que la cavité adventice s'est développée, la masse qu'elle renferme gonflée par les liquides de transsudation étant capable d'ordonner en lames parallèles de cellules plates les éléments du corps muqueux répondant au plancher, il doit dans ce même sens exister une contre-pression suffisante pour contrarier les mouvements des cellules migratrices et les forcer de prendre la voie de la marge de la phlyctène afin de pénétrer dans sa cavité.

Il est d'ailleurs un fait qui paraît corroborer cette manière de voir : c'est que très fréquemment au-dessus d'une telle phlyctène profonde, on voit, non pas une phlyctène superficielle avec liquide à son intérieur, mais un décollement des couches épidermiques sur les limites du corps de Malpighi. Comme d'autre part l'ectoderme de la voûte de la phlyctène n'est ordinairement pas le siège de la lésion, qui habituellement sert d'indice de son état d'irritation, l'atrophie des noyaux par dilatation des nucléoles, on est porté à penser que le clivement est très probablement d'origine tout à fait mécanique et est consécutif lui aussi à l'infiltration de l'ectoderme par le liquide transsudé.

Lorsque la ligne de nécrose a siégé exactement sur les limites de l'ectoderme et du derme, la sorte de phlyctène sèche que nous venons de décrire réalise le type de la phlyctène profonde. Le plus ordinairement vers le centre du plancher, le corps papillaire est à nu. Les seuls éléments qu'on rencontre

sur ce plancher sont les globules blancs en voie de migration, beaucoup moins abondants du reste qu'au niveau de la zone marginale de la lésion élémentaire. Sur ce dernier point, il n'est pas rare de voir les éléments de la couche des cellules prismatiques ou couche génératrice de l'ectoderme dissociés, soit par série comprenant des files de cellules du corps de Malpighi, reliées par des longs ou des courts prolongements, soit entièrement isolées, sauf sur leur point d'implantation à la surface de la vitrée par les denticulations grossières bien connues. Dans ce cas, il est facile d'observer à l'état de liberté les filaments unitifs dans lesquels se pénicille l'exoplasme de l'élément. On ne peut plus dès lors mettre en doute leur existence, comme le fait actuellement l'école de M. le chanoine Carnoy. Ces filaments sont libres et se montrent parfaitement isolés, présentant appendues un certain nombre de granulations brillantes, qui rappellent le givre de Boll dans la névroglie du type spongieux (Renaut, Cours inédit de la Faculté des sciences de Lyon, 1890).

Dans les intervalles de ces cellules, soit dissociées complètement, soit incomplètement séparées les unes des autres, on ne voit que des cellules migratrices ou des réseaux de fibrine fibrillaire, ou enfin des espaces absolument incolores; cette dernière observation a son importance, car elle vient à l'appui de l'existence d'un certain degré d'œdème concomitant avec des lésions de l'ectoderme proprement dit.

Lorsque l'exsudat est resté en place, on peut remarquer un autre fait dont l'importance n'est pas négligeable non plus : c'est à savoir que dans l'intérieur du magma intermédiaire à la voûte et au plancher de la petite lésion, les éléments cellulaires ont ou cessé de vivre, ou sont dans un état de moindre vitalité très évident; c'est ainsi que l'éosine hématoxylique les teint uniformément en rose, les boules colloïdes ayant un éclat gras et une teinte rouge brique lumineux. Mais si la coloration n'est pas très intense, les noyaux sont peu ou même par place point colorés. La chromatine paraît donc avoir perdu ses propriétés par rapport aux matières colorantes. Les éléments qui se colorent davantage sont les cellules migratrices. Quant aux cellules ectodermiques, tout aussi bien celles qui

forment la voûte et le plancher de la phlyctène, que celles qui sont dissociées dans l'intérieur du magma, leurs noyaux prennent ordinairement mal l'hématoxyline du réactif. Tout concourt donc à justifier ici la dénomination que nous avons cru devoir adopter, c'est-à-dire le terme de nécrose par coagulation. Le premier stade de cette nécrose par coagulation est très manifestement la dégénérescence colloïde de la zone endoplastique, car là où les boules colloïdes n'ont pas conflué, comme c'est le cas sur la marge des phlyctènes, les cellules de l'ectoderme ont non seulement toute leur vitalité, mais encore elles présentent des indices non douteux d'activité formative. Le nombre des cellules à deux noyaux est en effet assez considérable. Celles qui ne possèdent qu'un noyau présentent une région périnucléaire, souvent déjà agrandie, dont le plasma se teint énergiquement en bleu pâle, comme nous l'avons indiqué plus haut.

Sur ces mêmes points marginaux, le corps papillaire a subi manifestement les modifications que l'on rencontre dans l'œdème aigu congestif. A partir des vaisseaux superficiels, dans nombre de points, on voit s'élever comme une gerbe de cellules migratrices qui montent droit, rendent les limites du derme et de l'ectoderme difficiles à distinguer et constituent l'infiltration dermo-épidermique souvent extrêmement abondante. Il est facile d'observer des cellules répondant à la définition des globules blancs, engagées, soit sur le bord libre du corps papillaire, soit disposées dans les intervalles des cellules du corps de Malpighi, et constituant des systèmes de thèques intra-épithéliales très nombreuses, et il n'est pas rare de voir des sortes de zone d'extension de la phlyctène consistant en des points où les masses colloïdes ont conflué de manière à déterminer des petits points ou des lignes de nécrose non encore en communication avec la cavité de la phlyctène, mais qu'on pressent devoir bientôt concourir à son agrandissement.

Il est assez difficile de décrire explicitement le mode d'évolution des lésions que nous venons de décrire; néanmoins, leur constitution conduit directement à les faire considérer comme des lésions sèches, car, à part le liquide de l'œdème, qui gonfle le magma de la cavité des phlyctènes et dont la

présence rend compte du retrait de ce magma en présence des réactifs coagulants, il n'y a rien ici qui rappelle les lésions élémentaires véritablement humides du tégument. Le liquide de l'œdème est juste suffisant pour créer dans les couches profondes de l'épiderme de petits disques, qui rendent compte

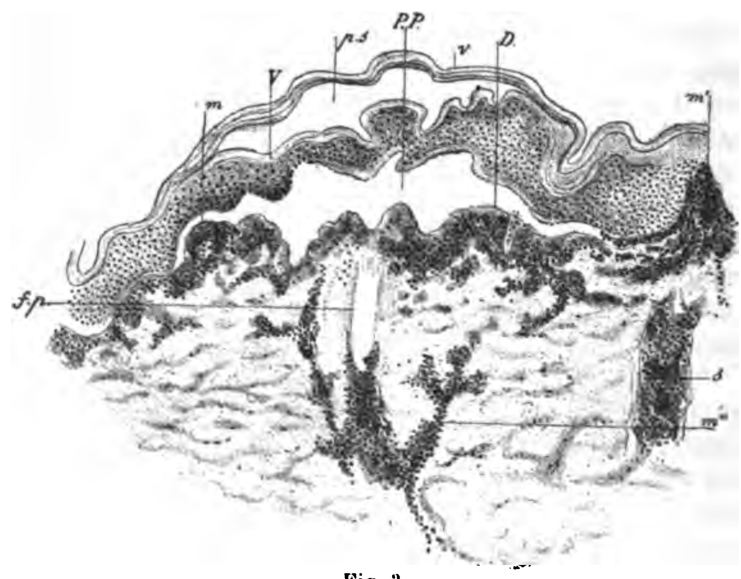


Fig. 3.
Chambre claire. — Oc. 1, obj. 2 Verick.
Phlyctène superficielle et profonde.

ps, Phlyctène superficielle.
pp, Phlyctène profonde.
v, Voûte de la phlyctène superficielle.
V, Voûte de la phlyctène profonde.
fp, Follicule pileux.
s, Glande sudoripare infiltrée.
D, Derme mis à nu et accumulation de cellules lymphatiques.
m, *m'*, *m''*, Accumulation de cellules lymphatiques, soit dans les papilles, soit autour des vaisseaux ou près de la gaine d'un poil.
Peu de cellules lymphatiques dans le derme.

assez exactement de l'état des parties dans la rougeole dite boutonneuse.

Ce qui prouve bien que les petites phlyctènes morbilleuses ne s'ouvrent pas comme celles de la brûlure, c'est que, dans nos préparations, la voûte de la lésion s'est montrée à peu près constamment intacte. L'hypérémie n'étant pas non

plus abondante sous le plancher, il n'y a pas de tendance à la suppuration. Il s'agit ici en somme, comme la clinique l'indique, d'une lésion sèche. La saillie papuleuse des lésions de la peau dans la rougeole dite boutonneuse est évidemment due à la présence des phlyctènes de l'ordre tout particulier que nous décrivons.

Mais nous ferons en même temps remarquer que cette opinion n'implique pas le rejet absolu de celle considérée jusqu'à présent comme classique, opinion qui attribue surtout le caractère papuleux pris par les macules de la rougeole à la tuméfaction des *follicules de la peau*, c'est-à-dire des appareils pilo-sébacés et des glandes sudoripares. Nous avons eu soin de dire en effet que très fréquemment au-dessous des phlyctènes, on voit les glandes sudoripares et les follicules pileux présenter une infiltration de cellules lymphatiques souvent assez considérable.

Enfin l'altération de l'épiderme se faisant par points et d'autre part plus largement au niveau des phlyctènes, il en résulte à la fin du processus la production d'une multitude de points faibles au niveau de l'ectoderme intéressé. Donc, quand, par suite du processus d'élévation bien connu, ces parties viendront à la surface, elles desquameront par furfurs imperceptibles là où il n'y aura pas de phlyctènes, et par lambeaux un peu plus larges là où ces phlyctènes se seront produites. De là les deux modes de desquamation bien connus à la suite de la rougeole; le premier, le mode furfuracé étant plus abondant quand il n'y a que peu ou point de phlyctènes ou phlycténules; le deuxième devenant au contraire prépondérant dans les formes boutonneuses répondant, comme nous venons de le voir, au cas où les phlyctènes sont abondantes.

L'examen que nous avons pratiqué dans le cas qui nous occupe est d'ordre anatomo-pathologique pur : nous n'avons donc aucune conclusion à fournir quant à la question bactériologique. Le seul fait que nous ayons observé, c'est que fréquemment, en se produisant, les phlyctènes démasquent des parasites épidermicoles. Dans une de nos coupes, nous avons par exemple pu remarquer des corps ovoïdes brillants à gros

noyau qui sont évidemment des micro-organismes parasites d'un ordre tout à fait différent des schyzomicètes.

Nous ferons en terminant une dernière remarque : c'est que, dans la peau morbilleuse examinée par nous, les lésions d'ordre congestif et diapédétiques se sont toujours montrées continues au-dessous de l'ectoderme et d'un autre côté absentes lorsque l'altération colloïde du corps de Malpighi n'existe pas dans l'ectoderme sus-jacent; ce sont donc là deux lésions conjuguées entre elles, dépendantes l'une de l'autre.

Peut-on inférer maintenant laquelle est la primitive et commande l'autre? C'est là certainement une grosse difficulté. Nous sommes en présence d'un cas unique, observé à un stade également unique et répondant à une affection où les lésions cutanées ne sont jamais d'âge différent, l'éruption morbilleuse procédant en une poussée.

Ce sont bien là les lésions morbilleuses, elles se distribuent également dans les aires de pleine circulation vues par leur base sous forme de points de congestion polycyclique. (Voir art. *Dermatoses* du professeur Renaut *in* Dictionnaire Dechambre) et elles n'existent point l'une sans l'autre. Néanmoins, comme, cliniquement, on sait que ce n'est pas une altération de l'épiderme qu'on voit en premier lieu, mais bien une efflorescence de nuages congestifs, on doit jusqu'à preuve du contraire supposer que c'est l'élément hypérémique qui débute et l'altération colloïde des cellules malpighiennes qui suit.

Et, comme conclusion, nous dirons que ces deux lésions conjuguées entre elles, et ne ressemblant à rien de ce qui a été observé jusqu'ici, constituent les lésions typiques du tégument dans la rougeole.

Les différentes sortes de phlyctènes ou de phlycténules que nous avons décrites ne sont qu'un cas particulier du processus répondant très probablement à la forme boutonneuse de l'exanthème morbilleux.

IV

DOCUMENTS POUR SERVIR A
L'ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DE LA LÈPRE

Par M. le professeur **DAMASCHINO**

Recueillis et colligés après la mort du maître

Par MM.

Maurice Letulle, Agrégé, et Thérèse, Interne des hôpitaux.

La mort a surpris le regretté Damaschino en plein travail. Parmi les mémoires qu'il laisse inachevés, les notes suivantes, mises en ordre, ont paru à ses élèves mériter mieux que l'oubli.

Les documents qu'elles fournissent, intéressants par eux-mêmes puisqu'il s'agit de deux observations de lèpre complétées par l'autopsie, caractérisent en outre la manière consciencieuse de ce travailleur infatigable.

Épris comme il l'était de la perfection, le maître n'aurait certes pas livré au public ce travail encore incomplet; nous avons cru cependant que notre devoir était de n'y point toucher, sauf pour les quelques détails nécessaires à la publication.

La première observation n'est qu'un protocole d'autopsie, les détails cliniques n'ayant pas encore été retrouvés, comme nous l'espérions. Telle quelle, cependant, elle vaut la peine de paraître, les autopsies de lèpre à Paris n'étant, aujourd'hui encore, ni très communes ni très complètes.

Observation I. — *Lèpre.*

Bonfils, Jean, 40 ans, salle Bayle, n° 27; mort le 4 février 1887. Pour ce malade nous serons obligés de nous borner à rapporter ici les résultats de l'autopsie et l'examen microscopique, l'observation clinique nous faisant défaut.

Ce qui frappe, à première vue sur ce cadavre, c'est l'épaississement notable et la sécheresse de la peau qui, de plus, est presque entièrement dépouillée de poils : les aisselles et le pubis sont presque absolument glabres.

Les mains, les pieds, la face externe de la jambe gauche présentent de nombreuses macules de formes diverses, bleuâtres et plus ou moins confluentes, aux mains surtout. — Il existe, de plus, de nombreux tubercules lépreux, surtout au voisinage des grandes articulations, autour des genoux, principalement du genou droit, à la face externe duquel existe un tubercule du volume d'une amande. Quelques-uns d'entre eux sont ulcérés et il existe ainsi de véritables plaies saignantes en arrière des deux oreilles, sur les lèvres, principalement la lèvre supérieure.

A l'ouverture du cadavre on constate :

Cœur. — Péricardite sèche.

Poumons. — Les poumons présentent, surtout à la base, des lésions identiques à celles de la tuberculose pulmonaire chronique, des granulations abondantes des tubercules crus ou en voie de ramollissement.

Rate. — De consistance ferme.

Reins. — Il existe un peu d'épaississement de la capsule sans adhérence très marquée. La substance corticale des deux reins est dure, de couleur jaune brun, avec tous les caractères d'une néphrite intense.

Vessie. — Injection et coloration ardoisée au niveau du trigone vésical.

Organes génitaux. — Rien d'anormal dans le parenchyme testiculaire, l'épididyme, sur la tunique vaginale.

Langue. — Ulcération superficielle vers la pointe.

Estomac. — Rien d'anormal, aucune trace d'ulcération.

Intestins. — Ulcérations plus ou moins étendues de la muqueuse.

Ganglions. — Les ganglions mésentériques, trachéo-bronchiques et inguinaux présentent dans leur portion corticale des masses arrondies ayant l'aspect de véritables tubercules : la partie médullaire est saine en apparence.

Centres nerveux. — Quelques suffusions sanguines à la surface du cerveau : un peu d'épaississement et quelques adhérences de la dure-mère.

Examen microscopique et bactériologique.

Peau et muqueuses. — Des coupes nombreuses pratiquées sur la peau, soit au niveau des tubercules saillants, soit au niveau de macules, pré-

sentent toutes à peu près le même aspect. Les couches épidermiques sont épaisses et soulevées ou ont complètement disparu. Le derme est infiltré de masses plus ou moins volumineuses ayant envahi le tissu conjonctif et contenant une foule de noyaux et, par places, quelques gouttelettes graisseuses : les canaux glandulaires paraissent sains ou très peu épaissis; les vaisseaux sont altérés, la tunique externe est épaissie, infiltrée de noyaux, la tunique interne est bourgeonnante, endartérite, endophlébite.

En un point ou deux seulement nous avons rencontré des cellules géantes, peu nettes d'ailleurs.

Tous les tissus malades sont littéralement bourrés de bacilles courts réunis en groupes souvent assez nombreux pour former de véritables taches colorées visibles sur les coupes à un faible grossissement, ou même à l'œil nu. Des lésions analogues se rencontrent sur les muqueuses. Des coupes pratiquées au niveau de l'ulcération de la pointe de la langue montrent les couches superficielles de la muqueuse soulevées sur les limites de l'ulcération, les papilles dermiques déformées, comme boursouflées là où elles existent encore : dans toute la zone avoisinant l'ulcération il existe de nombreuses cellules embryonnaires sans qu'on retrouve nulle part la disposition ordinaire du follicule tuberculeux, ni des cellules géantes.

Sur les coupes colorées par la méthode de Ziehl, on trouve des amas considérables de bacilles dans les parties superficielles : il en existe également dans le tissu cellulaire profond, dans les interstices des fibres musculaires, mais en moins grand nombre. Les lésions rencontrées au niveau des ulcérations des replis aryténo-épiglottiques sont absolument identiques.

Foie. — Le foie présente un commencement d'évolution nodulaire graisseuse; de plus, on y rencontre un certain nombre de petites tumeurs lépreuses semblables à celles décrites dans la 2[e] autopsie (v. page 219), bien qu'un peu moins nettes. On trouve également un grand nombre de bacilles toujours réunis en amas plus ou moins arrondis.

Reins. — Le tissu conjonctif est un peu épaissi : l'épithélium est presque complètement détruit et les tubes sont remplis de détritus cellulaires granuleux.

Nerfs. — Des coupes du médian, pratiquées perpendiculairement à la direction des tubes, montrent un épaississement notable des gaines conjonctives périfasciculaires et interfasciculaires avec nombreuses cellules embryonnaires diffusées dans toute l'étendue du nerf et réunies en amas autour des vaisseaux. Colorées par la méthode de Ziehl et examinées à un fort grossissement, ces coupes montrent des bacilles en grande quantité, soit isolés, soit en amas, mais ne se rencontrant que dans le tissu conjonctif.

Poumon. — Les lésions microscopiques correspondent à celles qui

ont pu être constatées à l'œil nu. On rencontre sur les coupes une foule de tubercules complets avec cellules géantes nombreuses et très nettes, tandis que l'examen bactériologique n'y révèle qu'un petit nombre de bacilles.

Le professeur Damaschino regrettait de n'avoir pu, faute de temps, pratiquer à cette époque, avec les organes soupçonnés de tuberculose bacillaire, des inoculations expérimentales. Il se promettait, dans ses *Leçons sur la tuberculose*[1], de reprendre ces expériences à la première occasion.

Elle lui fut donnée, au mois d'octobre 1889, avec l'observation suivante, qui ne laisse rien à désirer à tous égards et qui coûta de longues heures de travail à notre maître.

Observation II. — *Lèpre. Tuberculose de Koch.*

Le nommé Diana, âgé de 32 ans, est né à Lospil (Alpes-Maritimes), et a habité Cannes jusqu'au moment où il a commencé à naviguer; il a toujours joui d'une bonne santé jusque-là.

Parmi ses antécédents héréditaires morbides, on rencontre une sœur ayant succombé à la tuberculose pulmonaire en 3 à 4 mois; un de ses cousins, avec lequel il n'a jamais habité d'ailleurs, était atteint de lèpre avérée et s'est suicidé en 1882, laissant un enfant en bonne santé.

Depuis 15 ans, il a presque toujours navigué, ayant passé un an à Saïgon en 1879-80, trois mois à Bourbon, et un mois à la Martinique en 1873.

Il nie tout rapport sexuel avec des femmes atteintes de l'affection dont il souffre lui-même, mais il se souvient avoir navigué à bord du *Mytho* avec un marin dont la face était le siège d'altérations analogues à celles qu'on observe sur lui.

En 1879, à Messine, il contracta un chancre qui ne fut suivi, à courte échéance au moins, d'aucun accident secondaire. — A la fin de 1879, à Saïgon, il rendit par la bouche un ascaris lombricoïde et vit apparaître à la même époque une éruption généralisée de petites vésicules qui suppurèrent au bout d'une quinzaine de jours.

Peu de temps après, il fut atteint d'une affection alors épidémique et caractérisée par une éruption boutonneuse suivie de croûtes siégeant aux fesses, aux jambes et aux coudes avec œdème concomitant des membres inférieurs. — Traité par les arsenicaux, la pommade d'Helmerich, les bains sulfureux et le sublimé, il guérit au bout de trois mois, ne gardant que quelques dartres à la face.

1. Damaschino, *Leçons sur la tuberculose, professées en* 1889. Steinheil édit. Paris, 1891.

Revenu à Cannes en convalescence, il eut une éruption d'ecthyma qui guérit rapidement.

Embarqué de nouveau, en 1880, dans de mauvaises conditions de santé, il présenta de nouveau aux membres inférieurs une éruption eczémateuse qui guérit en 20 jours, laissant des taches grisâtres douloureuses.

En 1882 à Brest, il contracta plusieurs chancres suivis de plaques muqueuses buccales, sans autres accidents syphilitiques secondaires.

En 1883 iritis double qui guérit au bout de quelques semaines.

Vers la fin de la même année, il commença à éprouver dans les jambes des douleurs nocturnes en même temps qu'un affaiblissement très marqué des membres inférieurs, qui se couvrirent de plaques rouges de 2 à 4 millimètres de diamètre et qui, au niveau des malléoles, firent place à des pustules qui suppurèrent pendant 2 ou 3 mois, sans manifestations douloureuses.

Examiné au mois de mai 1889, quelque temps après son entrée à l'hôpital, il présente des lésions assez avancées de la peau, surtout au niveau de la face, des articulations, du côté de l'extension, et des extrémités.

La *face* est couverte presque en entier de tubercules presque cohérents, allant de la grosseur d'une lentille à celle d'une noisette : quelques-uns d'entre eux commencent à s'ulcérer et sont recouverts d'une croûte jaunâtre; le nez est fortement incliné à droite et les narines sont le siège d'un écoulement séro-purulent abondant.

Le malade n'a plus aucune perception lumineuse, les cornées sont complètement opaques et présentent quelques petites ulcérations à leur surface : l'œil droit est presque complètement vidé.

Les lèvres fendillées couvertes d'un enduit noirâtre présentent également quelques tubercules lépreux.

La voûte palatine présente une vaste ulcération qui a détruit toute sa partie droite ainsi que la luette. Les molaires supérieures droites sont malades et ne paraissent plus être maintenues que par la muqueuse.

La mastication est presque impossible, la déglutition difficile et douloureuse, la voix rauque et la parole embarrassée : le malade se plaint en outre d'une sensation insupportable de sécheresse et de brûlure dans l'arrière-bouche et la gorge.

La barbe est tombée en de nombreux endroits et il existe un tubercule plus volumineux que les autres, de la grosseur d'une noix environ, sur la ligne médiane de la région sus-hyoïdienne.

Au niveau des coudes et des genoux il existe des plaques épidermiques épaisses au milieu desquelles se voit une saillie.

Au niveau de ces saillies se forment des phlyctènes qui s'ouvrent spontanément et laissent après elles des ulcérations taillées à pic.

Les mains sont couvertes de tubercules analogues à ceux qu'on observe à la face.

La plupart des orteils ont perdu leurs ongles et même une ou deux phalanges; sur un seul il reste une ulcération superficielle : les autres présentent une sorte de tissu cicatriciel recouvert de lamelles épidermiques qui desquament assez rapidement.

Au mois de juin, on constate la perforation du tympan du côté gauche; l'oreille est le siège d'une suppuration assez abondante : à la même époque apparaît au niveau de l'angle de la mâchoire du côté droit une tumeur ganglionnaire qui acquiert rapidement le volume d'une petite orange et se ramollit sans s'ouvrir cependant spontanément.

L'état général est mauvais, l'appétit est nul, le malade tousse et commence à cracher abondamment vers la fin du mois d'août; à partir de ce moment, l'auscultation révèle tous les signes d'une tuberculose pulmonaire subaiguë et le malade succombe le 16 octobre dans un état de cachexie profonde.

Autopsie. — Pratiquée 24 heures après la mort, le 17 octobre 1889.

Les *poumons* sont lourds et volumineux.

Sur le poumon gauche, on observe des adhérences pleurales et des fausses membranes pleurétiques récentes qui en couvrent toute la surface et pénètrent dans les scissures interlobaires.

A la coupe, on trouve au sommet une masse grisâtre, d'apparence fibreuse; un peu plus bas, trois cavernes de la grosseur d'une noix environ et quelques petites cavernules de la grosseur d'un pois; dans le lobe supérieur et le lobe moyen, on voit des îlots de granulations grises et de granulations jaunes affectant en quelques points la disposition en grappes. — Au niveau du hile, de gros ganglions noirâtres infiltrés de granulations grises forment une masse volumineuse. A droite, le poumon est enveloppé entièrement dans une coque fibreuse épaisse et infiltré, surtout dans son lobe moyen, de granulations grises et jaunes.

Le *foie* volumineux présente deux plaques péri-hépatiques peu étendues, mais de consistance cartilagineuse; on aperçoit quelques nodules d'aspect tuberculeux, gros comme deux fois la tête d'une épingle : de plus, sur la surface de l'organe et à la coupe, on aperçoit un nombre incalculable de petites granulations grosses comme des grains de sable et répandues également partout.

Sur l'*intestin* existent des granulations plus volumineuses, disséminées par îlots, faisant saillie sous le péritoine et occupant le bord libre de l'intestin.

La *rate*, doublée de volume, présente également quelques granulations.

Les *reins* un peu gros se décortiquent assez difficilement; les vaisseaux présentent une injection assez forte.

Le *cerveau* montre quelques traînées blanchâtres dans les gaines périvasculaires, le long de la scissure de Sylvius et de la scissure de Rolando.

Le *cœur* ne présente rien d'anormal; le péricarde paraît sain.

Examen bactériologique et microscopique

Peau. — L'examen a été pratiqué sur un fragment enlevé au niveau du coude quelques heures après la mort, la coupe passant par un tubercule en voie d'ulcération.

Les lamelles épidermiques épaisses sont soulevées par une masse qui est en même temps infiltrée entre les faisceaux du derme en les dissociant.

Sur le point le plus saillant du tubercule les couches épidermiques profondes sont tombées, mettant à nu, sur une petite surface, le tissu pathologique.

La tumeur fibreuse est constituée, par des blocs d'un tissu qui au picro-carmin, apparaît coloré en jaune pâle, parsemé d'un nombre modéré de noyaux et donnant à un faible grossissement l'impression d'un faisceau de fibres musculaires lisses faiblement colorées. — Au milieu de ces amas les vaisseaux sont largement perméables. On ne trouve nulle part de cellules géantes.

Ces masses lépreuses pénètrent jusque dans la profondeur du derme : les glandes sudoripares situées dans le tissu interposé paraissent indemnes.

L'examen des coupes, colorées au point de vue bactériologique par la méthode de Ziehl, fait reconnaître dans toutes ces masses une quantité innombrable de bacilles disposés en amas arrondis.

Foie. — Le foie est farci de lépromes de dimensions variables : les plus petits mesurent environ 60 μ, les plus gros 1 500 μ.

Quelles que soient leurs dimensions, tous montrent une tendance manifeste à s'enkyster. Ces tumeurs sont constituées par des cellules volumineuses, brillantes, extrêmement claires, gonflées d'une matière hyaline, transparente, ne se colorant ni par le picro-carmin, ni par le carmin d'alun.

Sur les coupes traitées par les vapeurs d'acide osmique, elles ne montrent pas la coloration noire caractéristique de la graisse, bien qu'on observe cette réaction en quelques points des cellules hépatiques voisines : la coloration par le violet 6 B ne donne pas la réaction de la dégénérescence amyloïde. La distribution générale des tumeurs lépreuses par rapport au système vasculaire est assez variable : elles se groupent volontiers autour des espaces portes qui sont alors légèrement sclérosés; souvent aussi on trouve des amas lépreux autour des veines sus-hépatiques, parfois enfin on en observe qui sont semées au hasard dans l'intérieur du lobule sans aucune connexion vasculaire appréciable.

Les parois des vaisseaux portes et des veines sus-hépatiques sont ordinairement saines; cependant quelques veines sus-hépatiques montrent leurs parois infiltrées d'éléments embryonnaires; les vaisseaux capillaires, sur un grand nombre de points, sont nettement épaissis sans

que leurs cellules endothéliales soient en voie de prolifération manifeste.

Les cellules hépatiques ne présentent pas de grosses lésions, quelques-unes sont cependant plus ou moins graisseuses et sur certains points en voie d'atrophie. On ne rencontre qu'exceptionnellement des cellules géantes et on ne voit nulle part d'amas embryonnaires qui rappellent la structure du tubercule. Les plus gros lépromes sont fibreux.

A l'examen bactériologique, on voit les bacilles en grand nombre, vivement colorés par la méthode de Ziehl et groupés en amas caractéristiques; ils paraissent moins conglomérés dans les vieux lépromes, dans les cellules en voie de transformation; ils sont surtout d'une abondance extrême dans les îlots récents : on en observe également qui sont disséminés dans la totalité du lobule : dans un certain nombre de points ces bacilles sont manifestement accumulés dans l'intérieur des vaisseaux capillaires intertrabéculaires.

Rate. — Les coupes colorées par les méthodes ordinaires et examinées à un faible grossissement ne montrent pas de lésions notables. Colorées par la méthode de Ziehl et étudiées avec un objectif à immersion, elles offrent un nombre incalculable d'îlots lépreux bourrés de bacilles et semblant situés au niveau des glomérules.

Les *reins* ne présentent pas de lésions appréciables.

Intestin. — Les coupes passant au niveau des tubercules sous-péritonéaux montrent immédiatement au-dessous de la séreuse des follicules tuberculeux avec cellules géantes bien nettes. Les éléments embryonnaires périfolliculaires dissèquent les faisceaux de fibres musculaires lisses sans déterminer d'oblitération très appréciable des vaisseaux voisins. La couche sous-muqueuse est également infiltrée d'amas embryonnaires assez épais.

Examen bactériologique.

Poumon. — L'examen microscopique des coupes du poumon permet de constater la présence de lésions tuberculeuses des plus typiques, caractérisées par des masses caséeuses infiltrées, avec nombreuses cellules géantes, en sorte qu'on peut conclure déjà à l'existence d'une tuberculose subaiguë ulcérative ne différant en rien des formes classiques. L'examen bactériologique montre la présence d'une quantité considérable de bacilles courts, feutrés, absolument identiques à ceux observés dans la peau, le foie et la rate, et colorés en rouge violet foncé par la méthode de Ziehl.

L'examen réitéré des coupes permet de trouver sur certains points quelques bacilles isolés ou réunis par petits groupes et dont la longueur et la minceur donnent à supposer une nature franchement tuberculeuse.

Seule, cependant, l'inoculation d'un fragment du poumon aux animaux, et continuée en série, a permis de démontrer d'une manière irré-

futable l'existence de la tuberculose pulmonaire dont les bacilles étaient comme perdus au milieu des bacilles lépreux.

Toutes ces inoculations ont été pratiquées par M. le docteur Wurtz, chef du laboratoire de M. le professeur Straus, qui nous a remis la note suivante :

« L'examen bactériologique a été pratiqué de la façon suivante :

« Des fragments de tissu, prélevés avec pureté, dans un tubercule de la peau du coude et dans un ganglion, ont été ensemencés dans les différents milieux de culture, en particulier dans la gélose glycérinée, suivant la méthode de Bordone-Uffreduzzi. Tous ces tubes, portés à l'étuve à 38°, sont restés stériles. Les inoculations de fragments, provenant des mêmes pièces, dans le péritoine de plusieurs cobayes, n'ont donné lieu à aucun résultat.

« Il n'en a pas été de même de cobayes inoculés avec le poumon du malade. Injectés dans le péritoine, ces cobayes sont morts de tuberculose après un laps de temps variant de 4 à 6 semaines. D'autres cobayes, inoculés en série avec les organes de ces derniers, ont reproduit la tuberculose bacillaire expérimentale. »

V

SUR LA PATHOGÉNIE DU DIABÈTE

CONSÉCUTIF A L'EXTIRPATION DU PANCRÉAS

Par R. LÉPINE

L'intéressant mémoire de M. Hédon paru dans le dernier numéro de ces *Archives* se termine par des réflexions qui appellent de ma part quelques remarques[1].

M. Hédon estime que, sur la nature du diabète consécutif à l'extirpation du pancréas, on peut émettre « deux *hypothèses* principales... 1° On peut supposer avec M. Lépine que le pancréas déverse constamment dans les vaisseaux un ferment glycolytique, d'où l'hyperglycémie après l'extirpation de la glande... ou bien 2° que l'hyperglycémie résulte de la transformation exagérée des substances formatrices de la glycose et de la désassimilation plus active des tissus. Ce trouble de la nutrition serait dû à la rétention dans le sang ou dans quelque point de l'organisme d'une substance nuisible normalement détruite dans les pancréas[2]... C'est à la

1. Un sentiment de convenance, qu'on approuvera sans doute, m'a empêché de les soumettre aux lecteurs des *Archives* en même temps que le mémoire précité. Je crois en effet que les directeur et rédacteurs d'un journal n'ont pas le droit de prendre connaissance, en tant qu'hommes de science, d'un article ou mémoire qui leur est envoyé. En leur qualité de directeur ou rédacteur ils peuvent seulement apprécier si l'article convient au genre de leur publication ; mais il leur est moralement interdit de connaître scientifiquement ledit article jusqu'à sa publication. Tel me paraît être le devoir professionnel strict d'un directeur de journal et, pour ma part, dans la *Revue de médecine*, depuis quatorze ans, je n'y ai jamais manqué.

2. Hédon, *loc. cit.*, p. 65-66. — On peut émettre encore beaucoup d'autres hypothèses ; ainsi MM. Arthaud et Butte ont supposé que l'extirpation du pancréas amenait des troubles circulatoires dans le foie. (*Société de biologie*, 1890. — Plus récemment M. Pal a pensé que normalement le pancréas consommait du sucre pour le transformer en une matière hydrocarbonée particulière, mais ses

seconde de ces hypothèses qu'il se rallierait de préférence[1]. »

Quant à l'existence d'un ferment glycolytique, je ferai remarquer à M. Hédon qu'elle n'est pas une *hypothèse*, mais un *fait :* Si on fait tomber goutte à goutte du sang normal dans un ballon immergé dans un bain-marie à la température de 52 degrés centigrades, et qu'on l'y laisse un certain temps, une heure, par exemple, on constate qu'au bout de ce temps, une grande partie du sucre est détruit. Qu'on procède exactement de même, mais après avoir élevé à 54°,5 la température du bain-marie, on trouvera que la destruction du sucre a été *nulle*[2].

Cette remarquable différence ne peut être expliquée, comme le fait M. Arnaud[3], en supposant que les matières albuminoïdes du sang perdent leurs propriétés vitales à 54 degrés centigrades; car si on centrifuge du sang normal, qu'on lave une ou deux fois les globules avec de l'eau salée et qu'on centrifuge de nouveau, on trouve que la propriété glycolytique est beaucoup plus prononcée dans l'eau de lavage (ne renfermant qu'une faible proportion de matière albuminoïde) que dans le sérum lui-même, qui renferme beaucoup plus d'albumine[4]. Une propriété vitale n'est pas transmissible à de l'eau de lavage. Il s'agit donc bien d'un *ferment*.

A l'état normal, le ferment glycolytique est *beaucoup plus abondant* chez le chien dans le sang de la veine porte que dans le sang de la veine splénique ou dans le sang artériel[5]. Il l'est très peu dans le sang du chien privé de pancréas[6]. Tous ces faits s'accordent à prouver que ce ferment provient, pour la plus grande part, du pancréas, qui jouerait ainsi le rôle d'une sorte de glande vasculaire sanguine[7].

propres expériences l'ont convaincu de l'inanité de son hypothèse (*Wiener med. Woch.*, 1891, n° 4).

1. Hédon, *id.*, p. 66.
2. Lépine et Barral, *Comptes rendus*, 1891, séance du 19 janvier.
3. Arnaud, *Comptes rendus*, séance du 26 janvier.
4. Lépine et Barral, *Comptes rendus*, séance du 23 février.
5. Lépine et Barral, *Lyon médical*, nov. 1890, p. 325, et *Comptes rendus*, 19 janvier 1891.
6. Lépine et Barral, *Comptes rendus*, 23 juin 1890. Je puis ajouter ici qu'il est *moins abondant encore chez les malades diabétiques*. Voir ma Leçon sur la pathogénie du diabète chez l'homme (*Revue scientifique*, 28 février 1891.)
7. Voir dans ces *Archives* (numéro de janvier) le mémoire de MM. Lannois

M. Hédon se propose « de doser comparativement le sucre du sang dans les artères et dans les veines chez des chiens rendus diabétiques »[1]. J'ai fait depuis longtemps ces dosages avec M. Barral, et nous avons constaté un fait que la diminution du ferment glycolytique chez eux permettait de prévoir : à savoir, que la teneur en sucre est peu différente dans les veines que dans les artères[2]. Pour faire correctement de tels dosages, il est, comme on sait, indispensable de faire couler le sang dans du sulfate de soude *chaud*[3].

La diminution de la destruction du sucre, chez le chien rendu diabétique, suffit pour montrer combien est invraisemblable la deuxième hypothèse (hyperproduction du sucre) pour laquelle penche M. Hédon. Je puis ajouter que cette hypothèse cadre mal avec les propres expériences de M. Hédon, conformes sur ce point avec les miennes. En effet, si ses chiens, comme ceux de MM. Mering et Minkowski et comme les miens, ont excrété, par rapport à l'urée, beaucoup de sucre, l'excrétion de cette dernière substance, en 24 heures, n'a pas été, *absolument*, bien considérable[4]. Voici, comme exemple, quelques-unes de mes expériences :

Expérience I. — Petite chienne de 9 kilogrammes mangeant de la soupe et de la viande et sondée plusieurs fois par jour depuis plusieurs semaines. Pendant tout cette période d'observation elle avait quoti-

et Lemoine, p. 42, qui rappelle la disposition anatomique importante des vaisseaux du pancréas, découverte par le professeur Renaut. — Quant à la sclérose intra-acineuse que ces observateurs distingués ont décrite, je ne crois pas qu'on la rencontre constamment même au plus faible degré, dans le diabète, car elle manquait absolument dans un cas de diabète maigre que j'ai étudié avec soin (*Lyon médical*, janvier 1891, p. 117) et qui a été soumis à l'examen de mon savant collègue, le professeur Renaut. L'intégrité *apparente* du pancréas n'est d'ailleurs pas une preuve de son intégrité absolue, car les lésions du tissu conjonctif sont, dans l'espèce, de bien moindre importance que celles de la cellule glandulaire. Or, celles-ci peuvent nous échapper, attendu qu'entre le moment de la mort et celui de l'autopsie, les cellules pancréatiques s'altèrent suffisamment par auto-digestion pour qu'il soit presque impossible de se prononcer sur l'état de leur protoplasma.

1. *Loc. cit.*, p. 66.

2. Quand on fait le dosage du sucre au moyen de la liqueur de Fehling on dose, à tort, comme sucre, des matières réductrices non sucrées. Or ces matières sont beaucoup plus abondantes dans le sang veineux que dans le sang artériel. Il importe de tenir compte de cette cause d'erreur.

3. Lépine et Barral, *Comptes rendus*, 1890, 23 juin.

4. Hédon, *loc. cit.*, p. 53 et suivantes.

diennement de 10 à 12 grammes d'urée, d'une manière très régulière. Le 5 décembre à 3 heures, on lui injecte sous la peau 8 centigrammes de morphine [1], et vingt minutes plus tard, après lui avoir fait respirer très peu de chloroforme, on enlève le pancréas et on vide la vessie. Pour éviter les vomissements on laisse l'animal à l'inanition. Il en est de même dans les expériences suivantes.

Le lendemain matin à 8 heures, on vide la vessie par le cathétérisme. L'urine renferme 30 grammes p. 1 000 d'urée et 15,6 de sucre; mais comme on ne peut savoir à quelle heure la glycosurie a commencé, on ne tient pas compte de cette urine et on ne fait commencer l'expérience qu'à 8 heures du matin. A partir de ce moment on vide la vessie par le cathétérisme aux heures ci-après indiquées :

Heures.	Quantité d'urine. en cc.	Par litre urée.	Par litre sucre.	Quantité absolue d'urée.	Quantité absolue de sucre.	Rapport du sucre à 100 urée.
8	—	—	—	—	—	—
9 1]2	26	27,5	19,5	0,7	0,51	70
11	28	25	23,7	0,7	0,66	94
1	25	26,25	28,5	0,65	0,71	109
3	23	21,25	35	0,49	0,8	164
5	16	19,25	38,5	0,31	0,6	200
Totaux pour 9 h.	118			2,85	3,28	

L'animal n'ayant pas bu, il est naturel que la quantité d'urine diminue (ainsi qu'on le voit à partir de 11 heures); la quantité *absolue* d'urée diminue encore davantage; au contraire, la quantité absolue de sucre augmente (jusqu'à 3 heures de l'après-midi). Par rapport à l'urée, la proportion de sucre n'a cessé d'augmenter; c'est la règle *pendant un certain temps* qui parfois dépasse 36, et même 48 heures; mais ce qui nous intéresse seulement ici, c'est la quantité absolue de sucre. Or, en 9 heures, 3^{gr},28 n'est pas une quantité excessive, et comme, d'autre part, nous savons *d'une manière certaine* que la destruction du sucre chez le chien diabétique est fortement diminuée, loin d'être augmentée, il n'y a pas lieu de croire avec M. Hédon à une hyperproduction de sucre.

Les expériences suivantes témoignent dans le même sens :

EXPÉRIENCE II. — Chienne de 14^{kil},500. Le 17 décembre matin on lui enlève le pancréas; le soir à 3 heures, la vessie est vidée. L'urine renferme par litre 38,75 d'urée et 55,5 de sucre; ce qui fait pour 100 d'urée 143 de sucre; à partir de ce moment on recueille l'urine.

1. Le chien étant beaucoup moins sensible que l'homme à l'action de la morphine, cette dose n'est pas une dose forte. Elle est parfaitement supportée.

Dates et heures.	Quantité d'urine.	Par litre urée.	Par litre sucre.	Quantité absolue d'urée.	Quantité absolue de sucre.	Rapport du sucre à 100 urée.
17 3 h.	—	—	—	—	—	—
» 5 h.	26	45	68,4	1,17	1,77	152
18 8 h.	110	52,5	100,0	5,77	11,0	190
Totaux pour 17 h.	136cc			6,94	12,77	

Ici aussi, diminution de la quantité d'urine; mais l'urée augmente, le sucre encore davantage et surtout le rapport du sucre à l'urée. En 17 heures, l'animal excrète 12gr,7 de sucre; mais, eu égard à son poids (15 kil.), ce chiffre est loin d'être élevé.

Expérience III. — Chienne de plus de 17 kilos. Le 4 novembre on lui enlève le pancréas. Le 5 matin à 8 heures, on vide la vessie. L'urine renferme 35 grammes d'urée et 83,8 de sucre. A partir de ce moment on recueille l'urine.

Heures.	Quantités d'urine.	Par litre urée.	Par litre sucre.	Quantités absolues d'urée.	Quantités absolues de sucre.	Rapport du sucre à 100 urée.
8	—	—		—		—
11	40	36,5	71,4	1,46	2,85	196
1	32	33,25	62,5	1,06	2 »	183
3	32	34,25	59,4	1,09	1,90	170
Totaux pour 7 h.	104cc			3,51	6,75	

Ici la glycosurie avait atteint son maximum et commençait à décroître, comme on en peut juger par les chiffres absolus du sucre et par le rapport de ce dernier à l'urée. En 7 heures, l'animal a excrété 6gr,75 de sucre. Eu égard à son poids, c'est à peine plus que dans l'expérience précédente.

Voici encore une expérience où le sucre avait atteint son maximum et commençait à décroître.

Expérience IV. — Chien de 16 kilogrammes. Le 9 on lui enlève le pancréas. Le 10 matin, à 8 heures et demie, on vide la vessie. L'urine renferme par litre 27,5 d'urée et 125 grammes de sucre, ce qui fait un rapport énorme de plus de 454 pour 100 d'urée! A partir de ce moment on vide la vessie exactement toutes les deux heures.

Heures.	Quantités d'urine.	Par litre urée.	Par litre sucre.	Quantités absolues d'urée.	Quantités absolues de sucre.	Rapport du sucre à 100 urée.
8 1/2	—	—		—		—
10 1/2	46	32,5	83,3	1,725	3,83	256
12 1/2	31	35 »	76,4	1,085	2,37	218
2 1/2	34	37,5	71,4	1,275	2,43	194
Totaux pour 6 h.	111cc			4,085	8,63	

$8^{gr},6$ de sucre en 6 heures, c'est un peu plus que précédemment, mais ce n'est point un chiffre qui puisse témoigner en faveur d'un hyperproduction du sucre.

Je pourrais rapporter encore un bon nombre d'expériences; mais les résultats en seraient identiques. On s'étonnera peut-être de la courte durée des périodes que je viens de relater. La raison en est dans le fait que, chez mes animaux, je ne me suis pas borné à *observer* le diabète; mais j'ai soumis à l'expérimentation la maladie produite, soit en faisant des injections intra-veineuses variées, soit en pratiquant des saignées pour étudier la teneur du sang en sucre et en ferment glycolytique, etc. Les périodes sus-relatées sont antérieures à toute intervention, qui, comme on pense, est éminemment perturbatrice.

En résumé, l'existence d'un ferment glycolytique chez le sujet sain, ainsi que sa diminution chez l'animal privé de pancréas (et chez l'homme diabétique), *sont des faits* parfaitement établis et au-dessus de toute contestation[1]. Quant à l'hypothèse d'une hyperproduction de sucre chez le chien privé de pancréas, elle ne paraît pas en rapport avec les résultats de l'observation[2].

1. Dans un prochain mémoire nous développerons, M. Barral et moi, plusieurs des points qui ont été seulement indiqués dans nos communications à l'Institut.

2. Il n'en est pas de même pour l'homme diabétique. Voir la dernière partie de ma Leçon sur la pathogénie du diabète. (*Revue scientifique*, 28 février 1891.)

VI

PARAPLÉGIE FLASQUE

PAR COMPRESSION DE LA MOELLE

Par J. BABINSKI

Médecin des hôpitaux, ancien chef de clinique à la Salpêtrière.

Les paraplégies consécutives à une compression de la moelle peuvent être divisées en deux groupes principaux suivant qu'elles sont flasques ou spasmodiques.

Les conditions qui déterminent la flaccidité des paralysies du premier groupe sont multiples, ce qui permet de subdiviser les paraplégies flasques en plusieurs variétés.

Notre intention est d'étudier particulièrement une de ces variétés qui a été méconnue jusqu'à présent, ou dont, tout au moins, les caractères n'ont pas été mis en évidence.

Il n'est peut-être pas superflu, pour éviter toute ambiguïté, de préciser dès le début la signification des termes, paraplégie flasque et paraplégie spasmodique.

Dans leurs formes types, ces deux variétés de paralysies sont essentiellement caractérisées, comme on le sait, la *paraplégie spasmodique* par la raideur musculaire, la contracture des membres inférieurs accompagnée de l'exagération des réflexes tendineux et de la trépidation épileptoïde du pied ; la *paraplégie flasque*, par la laxité des muscles, la flaccidité des membres, sans exagération des réflexes tendineux, et le plus souvent même avec diminution ou abolition de ces réflexes. On a là les éléments d'une définition qui n'est pas cependant à l'abri de toute critique.

En effet, la contracture et l'exagération des réflexes tendineux constituent deux phénomènes, qui, quoique le plus géné-

ralement intimement liés, ne sont pourtant pas indissolubles. Je n'ai pas seulement en vue, en faisant cette remarque, les pseudo-contractures d'origine fibreuse, ou la raideur musculaire parkinsonienne[1] ou bien encore la contracture hystérique, toutes affections dans lesquelles les réflexes tendineux peuvent être d'une intensité normale, ou même inférieure à la normale; la contracture due à une affection organique de la moelle, liée à une sclérose secondaire des cordons pyramidaux, peut elle-même, ainsi qu'en témoigne une observation de M. Ballet, publiée par M. Debove[2], s'accompagner parfois d'une diminution ou d'une abolition de ces réflexes. Il est d'autre part bien établi que les réflexes tendineux peuvent, au moins pendant un certain laps de temps, être notablement exagérés, dans des membres paralysés, doués de toute leur souplesse et indemnes de contracture.

Néanmoins, il y a entre ces deux phénomènes une relation très étroite, et quoique l'épithète *flasque* doive désigner, dans le sens littéral du mot, toute paralysie exempte de raideur, nous ne l'appliquerons qu'aux paraplégies dans lesquelles les réflexes tendineux sont abolis, affaiblis, ou tout au plus d'une intensité qui ne dépasse pas la normale.

Comme on doit le voir par ce qui précède, l'état des réflexes tendineux peut servir dans la généralité des cas à distinguer les paraplégies spasmodiques des paraplégies flasques et donne à chacun de ces groupes son cachet caractéristique.

Il est donc essentiel, avant d'aborder l'étude que nous nous proposons de faire, d'être fixé sur le mécanisme des réflexes tendineux à l'état normal, et de connaître les conditions qui déterminent l'exagération ou l'affaiblissement de ces réflexes. Je pourrais supposer connus les travaux relatifs à ce sujet et me dispenser de les rappeler ici. Je pense toutefois qu'il ne sera pas inutile d'en faire un exposé succinct. Il me sera plus facile ensuite de mettre en lumière la nouveauté des faits que je publie et d'en chercher l'interprétation.

1. Voir Blocq, *Des contractures. Thèse de Paris,* 1888.
2. Voir Debove, *De l'hémiplégie des ataxiques.* (*Progrès médical,* 1881, p. 1043.)

Quelques mots d'abord sur la physiologie des réflexes tendineux[1]. L'expression de réflexe tendineux, employée pour désigner la contraction d'un muscle consécutive à la percussion de son tendon, préjuge une question qui n'est pas encore définitivement résolue, ou du moins sur laquelle les avis sont encore partagés. On a en effet beaucoup discuté, et l'on discute encore pour savoir si ce phénomène, appelé couramment phénomène du genou, parce que, le plus généralement, la percussion est pratiquée sur le tendon du triceps crural, est d'origine réflexe (Erb, Joffroy, Tschiryewo, Brissaud Gowers, Schultze, Fürbringer, etc.), ou bien est due à une excitation mécanique du muscle (Westphal, Eulenburg, Waller, Ziehen, etc.). La différence entre ces deux manières de voir semble, au premier abord, avoir une grande portée au point de vue particulier qui nous occupe ; si ce phénomène est dû simplement à une irritation directe du muscle, il est difficile de concevoir l'influence que les affections du système nerveux central pourraient avoir sur sa production. Mais ce n'est là qu'une apparence, car les partisans de cette théorie admettent avec Westphal que le phénomène ne peut se produire que s'il existe un certain degré de tonus musculaire, qui lui-même est de nature réflexe. On est donc unanime à admettre la nécessité de l'intervention d'un centre réflexe spinal, qui, pour ce qui concerne le triceps crural, siège à la partie inférieure de la moelle dorsale et à la partie supérieure de la moelle lombaire[2]. La destruction de ce centre ou de son arc réflexe dans une partie quelconque de son trajet amène la disparition du phénomène.

Les centres des réflexes tendineux seraient pour certains

1. Pour plus de détails, consulter : Brissaud, *De la contracture permanente des hémiplégiques*, *Thèse de Paris*, 1880 ; Blocq, *loco citato* ; Ziehen, *Die Diagnostische Bedeutung des Fehlens des Kniephänomens. Correspondenz-Blätter des Allgemeinen ärztlichen Vereins von Thüringen*, n° 11, p. 466, 1887 ; Erben, *Neue Beitrage zur Kenntniss der Reflexe.* (*Wiener medicin. Wochensch.* n° 21 et suivants. 1890) ; Sternberg, *Du Réflexe tendineux.* Neuvième congrès de médecine interne à Vienne, *in Semaine médicale*, 1890, p. 156.

2. Le centre d'action de ces réflexes serait représenté pour la plupart des auteurs par les cellules multipolaires des cornes antérieures de la moelle. Erben, n°s 21 et 22 (*loc. cit.*), tend à localiser ce centre soit dans le réseau de Gerlach, soit dans les cellules bipolaires de la région cervicale de la corne postérieure, soit dans les cellules fusiformes de la corne antérieure.

auteurs (Setschenow, Levisson, Woraschiloff, Adamkiewicz, etc.), en relation avec un appareil inhibitoire central, dont l'existence est du reste contestée par Herzen, Heidenhain, Goltz, Nothnagel, Schwarz et d'autres encore.

Je rappellerai aussi que d'après Gowers[1] cet appareil serait à son tour soumis à une influence inhibitoire qui serait exercée par le lobe moyen du cervelet. Cette opinion a été combattue par Bechterew[2].

J'ajouterai enfin que selon Charlton, Bastian[3], le cerveau et le cervelet joueraient sur les centres des réflexes une action dynamogène dont la suppression, comme nous le verrons plus loin, amènerait l'abolition des réflexes tendineux.

Voyons maintenant dans quelles conditions les réflexes tendineux peuvent s'exagérer[4].

Nous avons rapproché plus haut l'exagération des réflexes tendineux de la trépidation épileptoïde du pied[5]; il ne faut pas oublier toutefois que si ces deux phénomènes sont connexes, ils ne sont pourtant pas enchaînés l'un à l'autre; le phénomène réflexe du genou peut présenter chez des sujets normaux une grande intensité, tandis que l'épilepsie spinale, du moins chez l'adulte[6], est dans l'immense majorité des cas, sinon toujours, l'expression d'un état pathologique.

Les réflexes rotuliens peuvent donc être notablement exagérés, alors que le phénomène du pied fait complètement défaut, tandis que la situation inverse est tout à fait exceptionnelle[7].

1. *Neurologisches Centralblatt*, 1890, p. 194.
2. *Neurologisches Centralblatt*, 1890, p. 354.
3. Société médicale et chirurgicale de Londres. Séance du 25 février 1890, *in Mercredi médical*, 1890, p. 107.
4. Consulter Ziehen, *Die diagnostische Bedeutung der Steigerung des Kniephänomens und des Fussklonus.* (*Correspondenz-Blätter des Allgemeinen ärztlichen Vereins von Thüringen*, 1889, n° 1, p. 1).
5. Nous rappelerons ici que les premières recherches sur les réflexes rotuliens remontent à l'année 1875 et sont dues à Westphal, et que la première description du phénomène du pied a été donnée, en 1862, par M. Charcot et Vulpian.
6. Chez les enfants, en particulier chez les nouveau-nés, il n'en est pas ainsi. Chez ces derniers l'épilepsie spinale à l'état normal serait très fréquente. (Farago, cité par Ziehen, *Arch. f. Kinderheilk*, 1887, VIII, 5.)
7. On peut citer quelques cas dans lesquels on a vu le phénomène du pied coïncider avec l'abolition ou la diminution du réflexe du genou. (Observations

Ces réserves une fois faites, on doit reconnaître qu'il existe une parenté étroite entre l'exagération des réflexes rotuliens et l'épilepsie spinale, et que toutes les causes susceptibles de produire le phénomène du pied sont aussi capables d'augmenter l'intensité du réflexe patellaire.

Quelles sont donc ces causes?

Je passe sous silence les affections dynamiques, les névroses qui peuvent être parfois incriminées.

Je serai bref en ce qui concerne les affections organiques de l'encéphale. Je me contenterai de rappeler que pendant l'attaque apoplectique ou immédiatement après l'attaque, les réflexes tendineux peuvent être exagérés d'un ou des deux côtés, et le plus souvent il y a alors en même temps des convulsions et des contractures; cela arrive en cas de grande hémorrhagie, ou d'hémorrhagie envahissant les ventricules latéraux, le 4e ventricule, la protubérance, ou la moelle allongée. Du 2e au 4e jour, après l'attaque apoplectique, on voit se développer parfois des convulsions et des contractures, accompagnées de l'exagération des réflexes tendineux; ces phénomènes disparaissent en peu de jours et sont dus à la réaction inflammatoire du foyer cérébral[1]. Les auteurs qui admettent l'existence du centre encéphalique d'inhibition, dont nous avons parlé plus haut, attribuent l'exagération des réflexes, dans les circonstances que nous venons de mentionner, à la paralysie de cet appareil.

J'arrive enfin aux affections organiques de la moelle.

On sait qu'il existe entre la sclérose descendante du système pyramidal et l'exagération des réflexes tendineux ainsi que la contracture une relation intime qui a été surtout mise en évidence par les travaux de MM. Charcot et Bouchard. Ces auteurs admettent que cette sclérose provoque l'apparition des phénomènes spasmodiques par l'excitation qu'elle exerce

de MENDEL, *Arch. f. Psych.* XIX, S. 524; — de GOLDFLAM, *Neurol. Centralblatt.* VII 19 Fall II; — d'OPPENHEIM, *Arch. f. Psych.*, XIX S. 525, citées par Ziehen.)

1. Voir ERBEN (*loco citato*, p. 1917). Selon STERNBERG (*Uber Sehnenreflexe. Beilage zum Centralblatt für Klin. medicin*, 1890, n° 27, p. 80), contrairement à l'opinion communément admise, les contractures qui surviennent dans le cas de grandes hémorrhagies cérébrales, d'abcès ou tumeurs cérébrales, de méningites, coïncident avec un affaiblissement des réflexes tendineux.

sur les cellules motrices des cornes antérieures de la moelle. Pour certains pathologistes (Westphal, Strümpell, entre autres) l'exagération des réflexes tendineux serait indépendante de la dégénération secondaire; il n'y aurait là qu'une coïncidence résultant de ce que, dans les cas de ce genre, le centre inhibitoire de l'encéphale a cessé d'exercer son action par suite de la destruction des fibres nerveuses, qui le relient au centre médullaire des réflexes tendineux. A l'appui de cette opinion ils citent les cas d'affection cérébrale que nous avons signalés plus haut, dans lesquels les réflexes tendineux sont exagérés dès le début, avant l'apparition de la sclérose descendante. Cet argument nous paraît être d'une faible portée en faveur de cette thèse; il démontre simplement, ce que personne ne conteste, que la sclérose secondaire n'est pas la condition *sine quâ non* de l'exaltation des réflexes. Si l'on admet que cette sclérose n'exerce aucune influence sur les phénomènes tendineux, comment comprendra-t-on que le plus souvent ces phénomènes s'exagèrent plusieurs semaines seulement après le début de la lésion cérébrale et alors seulement que la sclérose commence à se constituer? Du reste l'interprétation des faits n'a qu'une importance de second ordre; quoi qu'il en soit, la relation entre la sclérose descendante et l'exagération des réflexes tendineux est une des données qui semblent le mieux établies.

Dans la sclérose latérale amyotrophique l'exagération des réflexes tendineux est aussi la règle jusqu'au moment où l'amyotrophie prend la prédominance.

Dans la sclérose multiloculaire, lorsque quelques plaques occupent les cordons latéraux, les réflexes prennent fréquemment une grande intensité; toutefois, l'altération des faisceaux pyramidaux dans cette affection n'est pas liée aussi intimement que la sclérose secondaire à l'exagération des réflexes tendineux; ceux-ci peuvent même, en pareil cas, faire complètement défaut [1]. Cette différence tient sans doute à ce que dans la sclérose descendante les tubes nerveux atteints sont

1. L'observation II de ma thèse (*Étude anatomique et clinique de la sclérose en plaques; Thèse de Paris*, 1885, p. 68), qui est accompagnée de l'étude anatomique de la moelle témoigne de l'exactitude de cette assertion.

complètement détruits, tandis que dans la sclérose multiloculaire il y a généralement persistance des cylindres-axes (Charcot, Vulpian, Babinski).

Enfin, une compression de la moelle, sans dégénération secondaire, peut provoquer l'exaltation du réflexe patellaire et l'apparition de la trépidation épileptoïde du pied, ainsi que le démontre une observation de Colman [1].

Après avoir passé rapidement en revue les causes de l'exagération des réflexes tendineux, examinons celles de leur affaiblissement ou de leur abolition.

Cette modification dans l'état des réflexes peut tenir exclusivement à la sénilité; elle peut s'observer dans les maladies générales, les cachexies, le diabète (Bouchard) et dans certaines névroses, en particulier dans la neurasthénie.

Dans les cas d'apoplexie cérébrale intense, les réflexes tendineux peuvent être dès le début très affaiblis, ou même abolis. A quoi cela tient-il? A l'excitation de l'appareil inhibitoire cérébral, d'après quelques auteurs. Erben combat cette hypothèse; il fait remarquer avec justesse qu'il est difficile de concevoir comment les centres inhibitoires seraient surexcités, alors que tous les autres centres encéphaliques sont déprimés, et il se rallie à la théorie qu'ont soutenue Trousseau, Jackson, Jaccoud. Ces auteurs admettent qu'une forte hémorrhagie cérébrale peut produire un ébranlement, une inexcitabilité de tout le système nerveux (choc, névrolysie).

Dans les myélites transverses aiguës, dans les hémorrhagies, les traumatismes de la moelle, on peut observer aussi, au début, une abolition des réflexes tendineux. D'après notre maître, M. Charcot (communication orale), il s'agit là d'un signe de mauvais augure. On peut, comme dans le cas d'hémorrhagie cérébrale, faire intervenir, pour expliquer ces faits, l'hypothèse du choc nerveux.

L'altération des centres spinaux des réflexes tendineux a pour conséquence naturelle l'affaiblissement ou l'abolition de ces réflexes; aussi la compression de la moelle [2] dans les ré-

1. *The Lancet*, 1890, p. 402.

2. Erb (*Handbuch der Krankheiten des Nervensystems. Elfter Band, Zweite Hälfte*, 1878, 355) rapporte une belle observation de ce genre.

gions où siègent ces centres, et *a fortiori* sa destruction, conduisent à ce résultat.

On peut observer le même phénomène quand une lésion occupe une partie quelconque de l'arc réflexe. C'est ainsi que les réflexes tendineux peuvent être abolis dans le cas de névrites périphériques motrices ou sensitives. Il en est de même lorsque les filets nerveux centripètes sont affectés dans leur trajet intraspinal, dans cette partie de la moelle connue sous le nom de faisceau de Burdach ou de zone radiculaire externe (Westphal); le réflexe rotulien, en particulier, disparait quand la sclérose de la zone radiculaire siège à la partie supérieure de la région lombaire et à la partie inférieure de la région dorsale. S'il existe des exceptions à cette règle, cela tient, sans doute, à ce que dans certains cas de sclérose les cylindres-axes peuvent conserver d'une façon plus ou moins complète leur intégrité anatomique et physiologique.

Ces notions, relatives à l'abolition des réflexes tendineux, sont établies depuis longtemps et sont devenues classiques.

Il n'en est pas de même en ce qui concerne les faits que nous allons examiner maintenant. On admet généralement, comme on le sait, que dans les lésions qui occupent toute la largeur de la moelle cervicale inférieure ou dorsale les réflexes tendineux ne tardent pas à s'exagérer et qu'il se développe de la contracture des membres inférieurs. Or MM. Charlton-Bastian, Bowlby, Tooth[1] ont apporté des observations qui sont en contradiction avec cette opinion. Il s'agit de sujets chez lesquels, à la suite d'une fracture du rachis, il existait une lésion occupant la totalité de la moelle dans les régions sus-indiquées; ces désordres anatomiques s'étaient manifestés cliniquement par une paraplégie sensitivo-motrice absolue accompagnée de troubles vésico-rectaux et d'une abolition complète des réflexes tendineux. L'autopsie, qu'il a été possible de faire dans plusieurs de ces cas, a établi que la moelle était complètement détruite au niveau de la région comprimée et qu'il existait au-dessous de ce foyer une dégénération des-

1. Société médicale et chirurgicale de Londres (Séances du 25 février, du 13 avril, du 13 mai 1890). Voir *The Lancet* n°s IX, XV, XX, of vol. I, 1890, ou *Mercredi médical*, n°s 9, 20, 1890.

Ces deux observations concernent des malades que j'ai examinés et suivis jusqu'à leur mort à l'hôpital de la Pitié, dans le service dont j'avais alors la direction.

Elles ont été recueillies par mon ami M. Bergé, interne des hôpitaux, que je remercie vivement de son intelligent concours.

Observation I. — Affre, Jacques, âgé de 64 ans, mégissier, est admis le 15 juin 1890 à l'hôpital de la Pitié, dans la salle Rayer.

En ce qui concerne ses antécédents héréditaires et son passé pathologique il n'y a rien qui soit digne d'être mentionné.

L'affection pour laquelle il entre à l'hôpital s'est manifestée pour la première fois vers le milieu du mois de janvier de l'année courante, époque à laquelle il a commencé à ressentir des douleurs dans la région lombaire et dans l'abdomen, et à éprouver à ce niveau une sensation de constriction; mais il n'existait aucun trouble de la marche.

Pendant plus de deux mois, son état est resté à peu près stationnaire. Puis, le malade s'aperçut d'une gêne, qui s'accentua rapidement, dans les mouvements de flexion et d'extension de la colonne vertébrale; il se développa une gibbosité occupant la ligne médiane, au niveau de la partie moyenne de la colonne vertébrale. En même temps la marche devenait difficile.

Ces différents symptômes allèrent en s'accentuant et vers le 20 mai l'aggravation était telle que le malade ne pouvait se tenir debout et qu'il était obligé de garder le lit. Dix jours après, à ces troubles vint s'ajouter une incontinence des urines.

Voici ce qu'on constate à l'entrée du malade à l'hôpital :

La paralysie motrice des membres inférieurs, dans leurs divers segments (cuisses, jambes, pieds, orteils), est complète; aucun mouvement spontané ne peut être effectué. Ces membres sont complètement flasques; leurs muscles ne paraissent pas atrophiés et se contractent normalement sous l'action des courants induits. Les réflexes tendineux sont tout à fait abolis et il n'existe pas de trépidation réflexe du pied. Le malade ressent des fourmillements dans les jambes. La sensibilité, dans ses divers modes est conservée, elle est seulement un peu obtuse à la partie inférieure des jambes et aux pieds.

Rien d'anormal aux membres supérieurs; rien à la face.

Au niveau de la 4e vertèbre dorsale on constate l'existence d'une saillie, d'une gibbosité douloureuse à la pression.

Les douleurs lombaires et abdominales, qui ont marqué le début de la maladie, persistent.

Il y a une distension de la vessie et de l'incontinence par regorgement, il y a aussi incontinence des matières fécales et diarrhée très abondante.

A la région sacrée il existe une eschare assez étendue.

Les urines contiennent du pus; elles sont albumineuses.

Rien au cœur. Rien d'appréciable du côté des poumons.

Fièvre légère.

Le malade reste dans le même état depuis le jour de son entrée (15 juin) jusqu'à la fin du mois. La paraplégie, en particulier, reste flasque et les réflexes tendineux font défaut.

Le 30 juin, on constate l'existence d'un œdème douloureux du membre inférieur gauche.

Cet œdème s'accentue les jours suivants. Les veines superficielles sont distendues. On sent à la palpation dans le haut de la cuisse un cordon dur qui correspond au trajet de la veine fémorale. La fièvre devient plus vive (39°-39°,5). L'intelligence, qui jusque-là avait été conservée, se trouble le 6 juillet; le malade ne paraît pas bien comprendre ce qu'on dit autour de lui. Le 7 juillet, la dépression est encore beaucoup plus marquée.

Le 8 juillet le malade succombe.

AUTOPSIE.

Examen macroscopique. — A l'ouverture de la cavité rachidienne on voit que la dure-mère, au niveau de la gibbosité et sur une longueur de 4 à 5 centimètres, est très épaissie et adhère à la face postérieure des corps vertébraux, elle est atteinte d'une dégénérescence caséeuse visible sur sa surface externe; sa surface interne, au contraire, est lisse et n'adhère pas à la pie-mère. La moelle comprimée au niveau du foyer de cette pachyméningite paraît un peu rétrécie, mais ne présente ni à l'extérieur, ni sur une coupe transversale, d'altération manifeste. Au-dessus et au-dessous de la région affectée, dans les faisceaux pyramidaux et dans les cordons de Goll, à l'état frais on ne voit rien d'anormal. Après durcissement dans le liquide de Müller, sur des coupes transversales, l'aire des faisceaux pyramidaux croisés plus particulièrement à droite et au-dessous de la région comprimée se distingue des parties voisines par une coloration un peu moins foncée; il semble qu'il doive exister là une altération d'une faible intensité.

Les corps vertébraux des 4e et 5e vertèbres dorsales adhèrent à la dure-mère et sont friables.

Dans les sommets des deux poumons on trouve des granulations tuberculeuses.

Rien à signaler du côté du cœur, du foie, de la rate.

Vessie à colonnes et renfermant de l'urine mêlée à du pus.

Le rein gauche est transformé en une poche remplie d'un liquide séro-purulent contenu dans le bassinet et les calices distendus; le parenchyme rénal est notamment atrophié. Le rein droit, de volume normal, présente les caractères de la dégénérescence amyloïde.

La veine fémorale gauche est remplie par un caillot qui n'adhère que faiblement à sa paroi.

Examen microscopique. — On examine à l'état frais des portions de moelle, au niveau du foyer de pachyméningite, au-dessous, dans les différentes parties des cordons pyramidaux et au-dessus, dans les cordons de Goll. Les corps granuleux sont très rares et ne paraissent pas plus nombreux qu'à l'état normal. Après durcissement de la moelle dans le liquide de Müller on fait des coupes transversales que l'on colore, les unes par le procédé de Weigert, les autres avec le carmin. Au niveau du foyer, le tissu interstitiel dans l'aire des cordons latéraux semble plus abondant qu'à l'état normal; les tubes nerveux, au contraire, sont plus clairsemés, mais en définitive les lésions sont peu accentuées.

Les cordons de Goll sont normaux au-dessus de la région comprimée. Au-dessous de cette région, les faisceaux pyramidaux sont un peu sclérosés. Cette sclérose, dont la réalité peut être discutée du côté gauche, est incontestable à droite; toutefois la lésion est très légère, beaucoup moins marquée, par exemple, que celle qui se développe habituellement à la suite des hémorrhagies de la capsule interne. Toutes les autres parties de la moelle sont absolument normales.

Ainsi donc voici un malade qui a été atteint pendant un mois et demi d'une paraplégie motrice complète sans amyotrophie et sans anesthésie, avec troubles vésico-rectaux et eschare au sacrum. La paraplégie était flasque et les réflexes tendineux étaient complètement abolis. L'examen microscopique a montré que la moelle, dans la région comprimée, ne présentait que des lésions peu marquées et que la sclérose consécutive des faisceaux latéraux était tout à fait rudimentaire. La mort doit être mise sur le compte de l'intoxication causée par la dégénérescence amyloïde du rein et de l'infection provoquée par la pyélo-néphrite. Mais, au point de vue particulier qui nous occupe, ces accidents ne présentent pas d'intérêt.

OBSERVATION II. — Moreau, Louis, âgé de 71 ans, cordonnier, est admis le 8 août 1890 dans la salle Rayer. Il n'y a rien d'intéressant à signaler, soit dans ses antécédents héréditaires, soit dans ses antécédents personnels quelque peu éloignés.

Les premiers phénomènes morbides qui semblent offrir des relations avec l'affection présente ont apparu il y a quinze mois. Un jour, comme Moreau marchait dans la rue, il se sentit pris d'un étourdissement et tomba par terre sans perdre toutefois connaissance; des passants le relevèrent et il lui fut possible de rentrer chez lui à pied; le lendemain il se sentit encore très abattu, mais le surlendemain il put reprendre son travail.

Depuis cette époque Moreau eut fréquemment des étourdissements qui s'accompagnaient de vertiges et le mettaient dans la nécessité de prendre un appui pour éviter une chute; il lui arriva une fois de tomber dans une cave et de se faire au front une blessure dont il porte la cicatrice.

Le 5 avril 1890 il fit, à la suite d'un étourdissement, une chute rue Saint-Honoré et ne put se relever; on dut le transporter en voiture à son domicile; quoiqu'il lui fût impossible alors de se tenir debout, il remarqua qu'il était cependant en état de mouvoir ses jambes dans son lit. Le lendemain il observa que le côté droit du corps (membres inférieur et supérieur) était plus faible que le gauche, et peut-être aussi un peu moins sensible; mais il n'y avait pas de déviation de la bouche ni d'embarras de la parole. Il se fit porter sur un brancard au bureau central et fut admis à l'Hôtel-Dieu annexe, dans le service de M. Chantemesse.

Dix jours environ après la dernière chute, vers le 15 avril, sa situation parut s'améliorer un peu; il put se lever et faire quelques pas dans la salle; mais cette amélioration ne dura que quelques jours : il dut bientôt garder le lit pour ne plus le quitter.

A partir de cette époque son état est resté à peu près stationnaire, en ce qui concerne au moins la paralysie des membres inférieurs; la parésie du membre supérieur droit, au contraire, après avoir persisté pendant plusieurs semaines, s'est atténuée et a fini par disparaître.

Voici ce qu'on constate lors de l'entrée du malade à la Pitié : Il lui est impossible de se lever et de se tenir debout; toutefois la paraplégie n'est pas tout à fait complète; il arrive, en faisant un grand effort, à fléchir en partie les cuisses sur le bassin et les jambes sur les cuisses, mais il est absolument incapable de soulever les membres au-dessus du niveau du lit. Les pieds sont tombants; ce n'est qu'avec une grande difficulté et dans une très faible mesure qu'ils peuvent effectuer un mouvement de flexion. Les membres inférieurs sont complètement flasques; les muscles dans leur ensemble sont amaigris, mais il n'y a pas d'amyotrophie localisée. La contractilité électro-faradique paraît normale. Les réflexes tendineux sont très faibles surtout à droite, le phénomène du pied fait défaut. La sensibilité est conservée dans tous ses modes.

Les membres supérieurs sont faibles, mais le malade a conservé l'usage de tous les mouvements susceptibles d'être exécutés à l'état normal. L'éminence thénar est amaigrie des deux côtés.

Il n'y a pas de paralysie faciale, pas de troubles de la parole.

Dans la région sacrée il existe une rougeur diffuse et une eschare superficielle de la dimension d'une pièce de 5 francs en argent.

Le malade soutient qu'il sent très bien les besoins d'uriner et d'aller à la selle, mais qu'il est obligé de les satisfaire immédiatement; aussi ses draps sont-ils le plus souvent souillés d'urine et de matières fécales; les fonctions des sphincters de la vessie et de l'anus sont donc tout au moins affaiblies; il ne s'agit pas d'une incontinence par regorgement, car la vessie n'est pas distendue et il n'y a pas de rétention urinaire.

Pas de déformation de la colonne vertébrale qui n'est pas douloureuse à la pression ou à la percussion.

Pas de troubles visuels; arc sénile de la cornée.

L'intelligence paraît conservée, mais la mémoire est affaiblie.

Les artères sont athéromateuses. L'examen des autres viscères thoraciques ou abdominaux ne révèle rien d'anormal. Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine.

Le malade est examiné à plusieurs reprises depuis son entrée et on constate que la paraplégie va en s'accentuant tout en conservant les caractères notés au début; l'affaiblissement des réflexes tendineux se maintient et les membres inférieurs conservent leur flaccidité; toutefois il devient impossible d'étendre complètement la jambe gauche sur la cuisse; les muscles sont dans un relâchement complet; mais quand on veut achever l'extension et qu'on a dépassé une certaine limite, on se heurte brusquement à une résistance qui est due manifestement à des rétractions fibro-tendineuses.

Le 8 septembre le malade se plaint d'éprouver de la difficulté dans la déglutition et de la gêne dans sa respiration. L'examen du poumon donne un résultat négatif.

Ces troubles persistent les jours suivants.

Le 12 septembre, dans la matinée, on trouve le malade dans le coma; la respiration est accélérée; la température rectale est de 40°,9. Cet état se maintient pendant vingt-quatre heures et le 13 septembre le malade succombe.

AUTOPSIE

Examen microscopique. — Les méninges encéphaliques et l'encéphale examiné à sa surface ainsi que sur des coupes transversales multiples ne présentent rien d'anormal, sinon que les artères de la base sont athéromateuses.

La dure-mère spinale dans la région cervicale, au niveau des 4ᵉ, 5ᵉ, 6ᵉ et 7ᵉ paires, adhère fortement à la face postérieure des corps vertébraux et elle est très épaissie; quand on pratique sur elle une section longitudinale, on voit qu'elle se dédouble en deux feuillets entre lesquels se trouve une nappe d'un pus blanc jaunâtre très dense.

La moelle présente une dépression dans cette région; elle est injectée à sa surface, mais elle se détache comme à l'état normal de la dure-mère qui est lisse sur sa face interne. Les autres parties de la moelle, au-dessus et au-dessous du foyer de compression, à leur surface et sur des coupes transversales, offrent un aspect normal tant à l'état frais que lorsque la moelle a été durcie dans le liquide de Müller.

La colonne vertébrale n'est pas déformée.

Les vertèbres examinées avec soin dans la région où existe le foyer purulent, à leurs surfaces interne et externe et sur des sections, paraissent indemnes de toute altération.

Le cœur est surchargé de graisse; le ventricule gauche est hypertrophié; par de lésions valvulaires; l'aorte est athéromateuse.

Les poumons sont congestionnés aux bases et sont emphysémateux.

Le foie est légèrement scléreux. Rien de spécial à signaler du côté de la rate ni du côté du tube gastro-intestinal.

Examen microscopique. — On examine à l'état frais des portions de moelle au niveau de la lésion, au-dessous du foyer, dans les différentes parties des cordons pyramidaux et au-dessus du foyer dans les cordons de Goll.

Le tissu ne paraît pas altéré; on ne trouve pas de corps granuleux, ou du moins, si sur certaines préparations on en découvre, ils ne semblent pas plus nombreux qu'à l'état normal.

Après durcissement de la moelle dans le liquide de Müller, on fait des coupes transversales que l'on colore, les unes par le procédé de Weigert, les autres avec le carmin. L'examen attentif de ces diverses coupes, qu'elles correspondent au foyer de pachyméningite ou bien aux parties de la moelle qui sont situées, soit au-dessus du foyer, soit au-dessous de celui-ci, dans la région dorsale ou lombaire, ne permet de déceler l'existence d'aucune lésion bien nette. On peut à la rigueur soutenir qu'au niveau du foyer de compression la névroglie est un peu plus épaisse que d'habitude, qu'il en est de même en ce qui concerne la névroglie des faisceaux pyramidaux dans la région dorsale; mais, si tant est que ces altérations existent, ce qui est très contestable, elles ne sont en tous cas que très minimes, surtout si l'on tient compte de l'âge du sujet.

Cette observation peut se résumer de la façon suivante :

Le malade est sujet depuis plus d'un an à des vertiges qui s'accompagnent d'une faiblesse des membres inférieurs; ces accidents sont d'abord transitoires.

Mais un jour, à la suite d'un étourdissement, le malade fait une chute et ne peut plus se relever; il est atteint en même temps d'une paraplégie et d'une hémiplégie droite avec intégrité de la face. La faiblesse du membre supérieur droit ne tarde pas à se dissiper, mais il n'en est pas de même de la paralysie des membres inférieurs qui présente une grande intensité, sans être pourtant complète ; le malade ne peut effectuer que quelques mouvements très limités. Il existe en même temps quelques troubles vésico-rectaux et une eschare superficielle au sacrum. Les membres inférieurs ont conservé toute leur sensibilité et leurs muscles ne sont pas atrophiés. Ils sont flasques et les réflexes tendineux sont affaiblis. Cette pa-

raplégie persiste, sans se modifier, pendant cinq mois jusqu'à la mort du malade.

L'examen nécroscopique établit l'intégrité anatomique de la moelle.

La fièvre qui s'est développée à la période terminale semble indiquer que le malade a succombé à des phénomènes infectieux ; mais l'étude histologique et bactériologique des viscères n'ayant pas été faite, il nous est impossible d'être fixé à cet égard. Du reste, ce côté de l'observation n'a pas d'intérêt au point de vue qui nous occupe.

Les deux observations suivantes, dues l'une à Kadner[1], l'autre à Druschky[2], quoique très succinctes, méritent d'être rapprochées de deux cas précédents.

OBSERVATION I du mémoire de Kadner.

Carcinome des quatre vertèbres dorsales supérieures. Paraplégie flasque avec troubles de la sensibilité, rétention d'urine et eschare. La paraplégie motrice a été complète pendant dix-sept jours et pendant toute cette période le réflexe du tendon d'Achille a été faible et le réflexe patellaire a fait défaut. L'autopsie a montré qu'il n'y avait pas de dégénération secondaire.

OBSERVATION de Druschky.

Dans un cas de compression de la moelle consécutive à une pachyméningite externe siégeant entre la 2e et la 6e vertèbre dorsale, le phénomène du pied était absent. Or l'autopsie a montré qu'il n'y avait pas de dégénération secondaire.

L'auteur n'entre pas dans plus de détails à ce sujet.

Les développements dans lesquels je suis entré dans la première partie de ce travail me permettront maintenant d'être bref. Les conséquences qui découlent des observations que je viens de relater me semblent manifestes.

On sait depuis longtemps, à la vérité, qu'une paraplégie d'origine spinale peut être due à une simple compression de la moelle, sans qu'il y ait de destruction du tissu ; les exem-

1. KADNER. *Zur Casuistik des Rückenmarks-compression. Arch. d. Heilk.* XVII, 1876, S. 481.
2. WESTPHAL, *Uber einige Bewegungs-Erscheinungen an gelähmten Gliedern. Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh.* S. 821 u. 833.

ples bien connus de paraplégies consécutives à des fractures ou luxations vertébrales, disparaissant après la réduction, en fournissent la preuve ; mais dans ce cas il s'agit de paralysies de courte durée.

Mais on n'admet guère qu'une paralysie de longue durée puisse reconnaître un pareil mécanisme, ou du moins c'est là une notion qui n'est pas encore classique. Quelques observations montrent pourtant qu'il peut en être ainsi. M. Joffroy a observé[1] un cas de compression du renflement lombaire et de la queue de cheval par un sarcome secondaire de la dure-mère ayant donné lieu; pendant plus de quatre mois, à une paraplégie complète, sans aucune lésion des racines nerveuses ni de la moelle.

Les faits que nous relatons établissent nettement que la compression de la moelle, dans la région dorsale ou cervicale, peut, sans déterminer de lésion organique appréciable, produire une paraplégie motrice très accentuée et même complète, d'une durée de plusieurs mois, qui s'accompagne en outre de troubles vésico-rectaux et d'altérations trophiques de la peau.

Les tubes nerveux de la moelle peuvent donc, sous l'influence d'une compression perdre leurs propriétés physiologiques, sans être modifiés d'une façon apparente dans leur structure. Cette remarque ne s'applique, il est vrai, qu'aux fibres centrifuges et plus spécialement aux fibres motrices ; il n'en est pas de même des fibres sensitives, puisque dans l'observation II l'anesthésie faisait complètement défaut et que dans l'observation I la sensibilité des membres paralysés était presque complètement conservée.

La pathologie des nerfs périphériques nous fournit des faits qui peuvent être rapprochés de ceux qui précèdent ; la paralysie motrice radiale consécutive à une compression peut durer plusieurs mois sans s'accompagner de troubles de la sensibilité et sans qu'il y ait, selon toute probabilité, d'altération notable des tubes nerveux.

D'autre part ces faits démontrent qu'une paraplégie consé-

1. Joffroy, *Bulletins de la Société anatomique*, 1871.

cutive à une compression spinale peut rester flasque pendant plusieurs mois sans qu'il existe d'altération de la substance grise de la moelle lombaire, sans que les zones radiculaires externes soient altérées à ce niveau, sans qu'il y ait de lésions des nerfs périphériques, sans qu'une portion de la moelle soit détruite dans toute sa largeur.

Il me paraît possible d'interpréter ces faits et de déterminer la raison d'être de cette flaccidité.

L'examen anatomique a montré, en effet, que les faisceaux pyramidaux étaient dans un état d'intégrité complète ou presque complète. Or, nous avons vu que dans l'immense majorité des cas de compression de la moelle les phénomènes spasmodiques ont pour substratum anatomique des lésions du système pyramidal. Il n'y a donc pas lieu d'être étonné de ce que l'exagération des réflexes tendineux ait fait défaut.

Mais on doit se demander encore pourquoi le phénomène inverse s'est développé, pour quelle raison les réflexes tendineux se sont affaiblis. Il serait peut-être permis, croyons-nous, de mettre ce fait sur le compte de l'état cachectique dans lequel se trouvaient ces malades.

Je ferai remarquer qu'il serait illégitime de conclure de nos observations qu'une paraplégie spasmodique due à une compression spinale est nécessairement liée à des lésions organiques du système pyramidal. Une pareille affirmation serait démentie par l'Observation de Colman citée plus haut ; il s'agit dans ce cas d'une paraplégie par compression avec exagération des réflexes tendineux et trépidation épileptoïde ; or l'examen anatomique a montré que la moelle était normale.

La comparaison de ces faits dissemblables donne à réfléchir. Il n'est pas illogique de soutenir, à titre d'hypothèse, que suivant l'intensité de la compression que subissent les fibres nerveuses, suivant l'état général dans lequel se trouvent les malades, les centres des réflexes tendineux sont soumis à une action dynamogène ou inhibitoire.

Quelle que soit, du reste, l'interprétation que l'on cherche à donner de ces phénomènes, leur réalité ne peut être contestée. On peut rappeler à ce sujet que dans la sclérose en plaques, affection dans laquelle les tubes nerveux subissent

aussi une compression, les réflexes tendineux peuvent être, comme dans les faits que nous étudions, normaux, exagérés ou abolis.

Ainsi donc l'état spasmodique d'une paraplégie par compression ne constitue pas la marque caractéristique d'une lésion organique de la moelle.

Nous avons vu d'autre part que la flaccidité d'une paraplégie ne constituait pas non plus un indice certain de l'intégrité de la moelle. Mais nous avons pu déterminer, chemin faisant, les circonstances dans lesquelles une paraplégie flasque pouvait être liée à une lésion spinale. Nous avons suffisamment insisté sur ce point pour ne plus avoir à y revenir, et nous sommes en droit de déduire de cette étude la conséquence suivante : lorsqu'une paraplégie flasque par compression spinale remonte à plus d'un mois, que l'arc des réflexes tendineux ne présente aucune lésion, qu'aucune portion de la moelle n'est détruite sur toute sa largeur, il y a tout lieu de supposer que les tubes nerveux de la moelle sont intacts, ou tout au moins que leurs altérations sont très légères.

Je ne suis pourtant pas en droit de formuler dès maintenant une pareille proposition sans faire quelques réserves.

J'ai déjà émis cette hypothèse que l'influence dynamogène exercée sur les centres des réflexes tendineux par une sclérose secondaire, pouvait être annihilée par une cause qui agirait dans le sens inverse ou inhibitoire; il n'est pas irrationnel de supposer, par exemple, que chez un diabétique ou chez un cachectique atteint de dégénérescence descendante les réflexes ne seraient pas exagérés. Il peut encore exister d'autres causes imprévues qui contre-balanceraient l'action spasmogène de la sclérose secondaire.

Néanmoins la conclusion précédente peut être acceptée provisoirement.

Il me semble qu'il serait dorénavant possible, en tenant compte de ces observations, d'établir cliniquement, dans des cas analogues, un diagnostic exact.

Supposons, par exemple, qu'on a affaire à une paraplégie flasque consécutive à une altération des vertèbres dorsales supérieures ou moyennes. Admettons que cette paraplégie re-

monte déjà à plusieurs semaines, et qu'il n'existe aucun des signes qui dénotent l'altération d'une des portions de l'arc des réflexes tendineux (nerfs moteurs, nerfs sensitifs, zone radiculaire externe, substance grise des cornes antérieures).

Le problème est aussitôt délimité et il ne reste plus qu'à déterminer si la flaccidité est due, comme dans les cas de Bastian et Bowlby, à une lésion profonde, ou bien, comme dans mes observations, à l'absence de lésions organiques. Si ces deux ordres de faits présentent, au point de vue anatomique, un antagonisme frappant, il n'en est pas moins vrai qu'il peut exister entre eux de grandes analogies cliniques, puisque de part et d'autre la paraplégie motrice et l'abolition des réflexes tendineux peuvent être absolues. Toutefois le diagnostic sera facile puisque, dans les faits du premier groupe, la paraplégie s'accompagne d'une anesthésie profonde, tandis que, dans les observations du deuxième groupe, les membres paralysés conservent leur sensibilité d'une façon plus ou moins complète.

Est-il besoin de faire remarquer qu'il y aurait un grand intérêt pratique à porter dans des cas de ce genre un diagnostic précis? On peut admettre, en effet, *a priori*, que, toutes choses égales d'ailleurs, le pronostic sera moins grave quand on aura établi qu'il s'agit de troubles nerveux dus à une compression superficielle des tissus, que ceux-ci ne sont pas profondément désorganisés et que les dégénérations secondaires font défaut.

Il est vrai que l'existence d'altérations plus intenses, de scléroses des cordons pyramidaux, n'implique pas non plus un pronostic désespéré, et il n'est pas rare, en particulier dans le mal de Pott, de voir des malades affectés de paraplégie spasmodique, recouvrer à la longue l'usage de leurs membres. Une des plus belles observations de ce genre a été recueillie dans le service du professeur Charcot à la Salpêtrière et publiée par M. Michaud[1]. Il s'agit d'une malade qui, après avoir été atteinte d'une paraplégie spasmodique la réduisant à l'impotence absolue, finit par guérir et fut de nouveau en état de marcher au moins pendant quelque temps sans bâton ni béquilles;

1. MICHAUD, *loco citato*, p. 70. Obs. III.

elle resta dans cette situation pendant quatre ans et succomba alors aux suites d'un coxalgie; or l'examen de la moelle décela l'existence d'altérations très marquées qui occupaient, en particulier au-dessus du foyer, les cordons de Goll, et au-dessous les faisceaux pyramidaux. On trouvera aussi dans les leçons du mardi de M. Charcot[1] la relation d'un cas extrêmement intéressant dans lequel la guérison d'une paraplégie spasmodique par mal de Pott ayant duré trois ans, remonte à vingt ans et s'est maintenue sans que, pendant cette longue période de temps, on ait eu à observer quoi que ce soit d'anormal dans la démarche. Toutefois, si les observations analogues étaient toujours recueillies avec soin, on verrait peut-être qu'on n'a pas affaire alors à un retour absolu à l'état normal. C'est là l'opinion du professeur Charcot, qui s'exprime ainsi à ce sujet: « Comment comprendre qu'une paraplégie spasmodique évidemment causée par la compression lente de la moelle épinière, compression qui, nécessairement, autant qu'on sache, a produit dans le cordon nerveux, au niveau du point comprimé, les lésions de la myélite transverse; comment comprendre, dis-je, qu'une paraplégie de ce genre datant de trois ans, et ayant persisté au plus haut degré pendant une période d'une année, puisse guérir ainsi sans laisser de traces apparentes? C'est là un point sur lequel je me réserve de revenir dans un instant. Dans le moment, je m'empresse de relever immédiatement, Messieurs, que cette intégrité, qu'on pourrait croire absolue, des membres inférieurs n'est en somme qu'une apparence trompeuse. Oui, la paraplégie spasmodique persiste en quelque sorte à l'état rudimentaire chez ces malades qui paraissent bien complètement guéris de la compression spinale par mal de Pott. Cette paraplégie latente, si l'on peut ainsi parler, peut en effet, comme cela s'est vu chez B...ot, ne se manifester par aucune anomalie dans la démarche et se révéler cependant à l'aide de certaines explorations propres à mettre en lumière des indices significatifs. C'est ainsi que constamment chez B...ot, toutes les fois que, depuis vingt ans, j'en ai fait l'objet d'une démonstration, j'ai constaté l'existence dans

1. Leçons du mardi, 1888-1889, p. 176 et suivantes.

les deux membres inférieurs d'une trépidation par redressement de la pointe du pied (phénomène du pied) assez prononcée, et depuis que j'ai appris à connaître le signe de Westphal, une exaltation très manifeste de la secousse produite dans la jambe par la percussion des tendons rotuliens. Ces phénomènes persistent d'ailleurs, tels que je les ai vus jusqu'ici, aujourd'hui encore...

« Eh bien, Messieurs, je dis, pour l'avoir maintes fois cliniquement reconnu, que lorsque les choses sont ainsi, quel que soit du reste le genre de l'affection spinale dont il s'agisse, la paraplégie spasmodique existe réellement, en puissance, à l'état d'opportunité, comme l'a dit M. Brissaud, et qu'il suffira souvent d'une cause excitatrice, en apparence fortuite, pour faire que la rigidité permanente se réalise définitivement sous une forme plus ou moins accentuée. »

Au contraire, dans des cas semblables à ceux que nous publions ici, il est facile de concevoir la possibilité d'une guérison véritable et complète. Les lésions de la moelle étant, comme on l'a vu, nulles ou tout à fait rudimentaires, et les troubles fonctionnels étant, pour ainsi dire, purement dynamiques, il est très rationnel d'admettre que si l'agent de la compression était venu à disparaître, ou bien que si le processus de l'inflammation pachyméningée avait été simplement enrayé, à un moment donné, les fonctions auraient pu se rétablir dans toute leur intégrité. Il ressort donc du rapprochement de ces deux ordres de faits qu'il n'est pas indifférent, au point de vue du pronostic, de savoir les distinguer l'un de l'autre.

On peut même soutenir qu'il importe au point de vue thérapeutique de faire un diagnostic exact et de savoir reconnaître la variété de paraplégie dont nous nous sommes occupés.

Je pense, en effet, que la trépanation du rachis, suivie de l'ablation des tissus qui compriment la moelle, conviendrait particulièrement aux cas de ce genre.

Il y a tout lieu d'admettre que chez ces malades la résistance organique de la moelle n'est pas illimitée et il est permis de supposer qu'à la longue la compression pourrait provoquer

le développement de lésions spinales. D'autre part, il est très rationnel de croire qu'en supprimant cette compression, on obtiendrait la disparition des troubles fonctionnels qui en dépendent.

L'opération me paraît donc répondre à une double indication, car elle peut être considérée comme un moyen préventif et comme un procédé curatif. Il va sans dire que l'intervention chirurgicale pourrait être contre-indiquée par des circonstances indépendantes de la paraplégie et relevant d'un mauvais état général.

Les conclusions qui me paraissent ressortir de cette étude sont les suivantes :

1° Une compression de la moelle peut, sans produire de lésions appréciables de l'organe, donner lieu à une paraplégie très intense et même complète, susceptible de se prolonger plusieurs mois.

2° Lorsque, dans une paraplégie flasque d'une durée qui dépasse quelques semaines, consécutive à une compression de la moelle, la flaccidité ne peut être attribuée à une lésion occupant une partie quelconque de l'arc des réflexes tendineux, qu'elle n'est pas due non plus à la destruction d'une portion de la moelle dans toute sa largeur, il est permis, jusqu'à nouvel ordre, de croire que la moelle n'est pas altérée, ou ne l'est que très légèrement.

3° Il y a lieu d'admettre que cette variété de paraplégie, abstraction faite des circonstances extrinsèques, comporte un pronostic relativement bénin.

4° Quand l'état général du malade ne s'y oppose pas, l'intervention chirurgicale semble particulièrement indiquée dans les cas de ce genre.

VII

NOTE

SUR UN CAS DE POLYARTHRITE SUPPURÉE

ET DE

MYOSITES DÉTERMINÉES PAR LE PNEUMOCOQUE

Par M. **Pierre BOULLOCHE**

Interne des hôpitaux.

Les exemples de déterminations extra-pulmonaires primitives du pneumocoque sont encore assez peu nombreux pour que l'observation suivante d'infection pneumococcique recueillie dans le service de notre maître, M. le Dr Legroux, nous ait semblé intéressante à publier.

Observation. — Le jeune H. B..., âgé de 5 ans, entre à l'hôpital Trousseau le 2 avril. Quatre jours avant son entrée il a été pris subitement, au cours d'une très bonne santé, de fièvre et d'un mal de gorge très violent. Le genou droit, les deux coudes, le cou-de-pied droit sont le siège de vives douleurs. Les articulations atteintes sont empâtées, la peau a une teinte rosée et les veines sous-cutanées sont distendues. Pas de fluctuation. T. 40°. L'aspect de l'enfant est celui d'un malade atteint de rhumatisme articulaire aigu, mais la présence d'urines franchement hématiques, rendues en très petite quantité (200 grammes dans les 24 heures) fait songer à un état infectieux avec manifestations articulaires.

Auscultation de la poitrine négative.

Le 4 avril, fluctuation au niveau du genou droit manifeste. Tout le membre inférieur droit, depuis la racine de la cuisse jusqu'au cou-de-pied, est le siège d'un œdème blanc, dur, douloureux. La pression du doigt n'y laisse pas d'empreinte, la peau a sa coloration normale.

Dans la soirée, à la base droite : matité et souffle tubaire : pneumonie lobaire.

5 *avril.* — T. 40°,2. L'empâtement a presque tout à fait disparu à la jambe droite; à la cuisse, il s'est accru en conservant les caractères d'œdème *blanc* et *douloureux*. Nulle trace de phlébite ni de lymphangite. Une ponction du genou droit donne issue à 125 grammes de liquide séro-purulent teinté de sang; la synoviale est ensuite lavée au sublimé.

7 *avril.* — Râles crépitants à la base gauche. *Mort* le lendemain. T. 39°,8.

AUTOPSIE. — L'articulation du *genou droit* renferme 150 grammes environ d'un pus épais, sans odeur, assez fortement coloré en brun. Les cartilages ne sont pas exfoliés, il n'y a pas de lésion apparente de la synoviale. Le *coude droit* et le coude *gauche* contiennent chacun environ 30 grammes d'un pus présentant les mêmes caractères.

Les corps et les extrémités inférieures du fémur droit et des deux humérus sont parfaitement sains.

Il existe sur toute la longueur de la cuisse, depuis le voisinage du genou jusqu'à l'articulation de la hanche, qui est intacte, une altération des muscles profonds le long du fémur. Les masses musculaires ont conservé leur aspect fasciculé, mais leur consistance est plus molle qu'à l'état normal. Ce qui est surtout remarquable, c'est leur coloration d'un jaune grisâtre. Nulle part on ne trouve un foyer de pus collecté; mais, à la pression, on fait sourdre des muscles un liquide louche.

Il existe une myosite analogue portant sur le triceps brachial et les masses musculaires profondes du tiers supérieur de l'avant-bras à droite et à gauche. Les synoviales des coudes et du genou droit ne présentaient aucune solution de continuité. Au niveau du genou, même, les couches musculaires voisines étaient saines : il n'est donc pas permis de penser que l'arthrite ait déterminé par propagation l'inflammation des muscles.

A la base droite, hépatisation rouge, lobe inférieur du poumon recouvert de fausses membranes récentes, molles, blanchâtres, fibrineuses; un foyer de broncho-pneumonie à la base gauche.

Les reins sont augmentés de volume; la substance corticale est un peu pâle; au contraire, les pyramides fortement congestionnées ont une teinte rouge très prononcée.

EXAMEN BACTÉRIOLOGIQUE (pratiqué au laboratoire et sous la direction de M. Netter). Le *liquide* retiré du genou droit, par une ponction exploratrice, contenait une grande quantité de diplocoques lancéolés encapsulés ne se décolorant pas par la méthode de Gram. Ensemencé sur agar il a donné lieu au développement de colonies isolées, tout à fait typiques, du pneumocoque de Talamon-Frænkel.

Après la mort, on a ensemencé sur agar le pus provenant des trois articulations atteintes; sur tous les tubes, *cultures pures* de pneumocoques.

Diplocoques encapsulés très nombreux dans les fausses membranes pleurales et le suc pulmonaire des régions hépatisées.

Nous avons examiné, après durcissement dans l'alcool, de petits fragments de muscles provenant de l'adducteur de la cuisse et du triceps brachial. Sur tous, les lésions étaient analogues : globules de pus infiltrés en grand nombre entre les faisceaux musculaires; les fibres étaient pour la plupart atteintes de dégénérescence granuleuse. Sur les coupes, colorées par la méthode de Weigert, nous avons trouvé entre les faisceaux musculaires de nombreux diplocoques. Ces organismes étaient nettement lancéolés, mais ils paraissaient plus petits que ceux observés dans le pus. Nous n'avons pas réussi à colorer les capsules. Pas de chaînettes. Enfin, dans les parties du muscle le plus altérées, on trouvait des pneumocoques entre les fibres musculaires dont la striation fibrillaire avait disparu.

Les cas d'arthrite suppurée à pneumocoques sont peu nombreux. Il en a été publié une dizaine environ. Récemment, MM. Picqué et Veillon [1] relataient une observation tout à fait nette d'arthrite purulente du genou. Dans tous les cas, l'arthrite était consécutive à la pneumonie; elle se montrait, tantôt dans le cours de celle-ci, tantôt pendant la convalescence.

Tels sont les cas de Weichselbaum (pleuro-pneumonie et arthrite suppurée) [2], de Monti (arthrite métacarpo-phalangienne et pneumonie) [3] et d'Ortmann et Sammler (pneumonie et arthrite de l'épaule) [4].

Ce qui fait l'intérêt de notre observation, c'est que les arthrites ont été primitives; elles se sont montrées avant toute autre manifestation pulmonaire; la pneumonie n'a paru que trois jours plus tard.

1. *Arch. de méd. expériment.*, janv. 1891.
2. Weichselbaum, *Wiener klinische Wochenschrift*, 1888, nos 30, 31, 32.
3. *Riforma medica*, marzo 1889.
4. Ortmann u. Sammler, *Virchow Arch.*, Bd 120, 1890.

Cette localisation *primitive* du pneumocoque a été l'objet de recherches expérimentales de la part de Gabbi[1]. Il a fait voir que l'inoculation intra-articulaire d'une culture virulente de pneumocoque était suivie de la production d'arthrites purulentes; dans quelques cas seulement, l'inoculation sous-cutanée a pu provoquer des arthrites, mais toujours après lésion préalable des jointures. Avant Gabbi, Foa et Bordone Uffreduzzi[2] disent avoir trouvé chez des souris succombant à la septicémie salivaire plusieurs jointures remplies d'une sérosité purulente ne contenant que des pneumocoques.

Faisons encore remarquer dans notre observation la multiplicité des jointures atteintes. Il est très rare[3] de voir chez l'homme le virus pneumonique porter son action sur trois articulations à la fois, et cela d'une façon si soudaine que cette polyarthrite primitive aurait pu en imposer pour un rhumatisme articulaire aigu.

La coexistence de suppurations musculaires et d'arthrites purulentes n'est pas chose nouvelle. Bouillaud la signalait déjà dans son Traité du rhumatisme. L'aspect des muscles que nous avons eu à examiner reproduit exactement celui qui a été décrit dans la myosite infectieuse bien étudiée récemment par Brunon[4]. Cliniquement nous avons retrouvé un signe sur lequel il insiste beaucoup : l'existence d'un empâtement profond, d'une augmentation de volume du membre coïncidant avec la conservation de la couleur de la peau; de même, l'évolution rapide des accidents, la mort survenant au bout de cinq à six jours, avec des symptômes généraux si graves que Hayem[5] décrit une myosite aiguë suppurative, maladie générale infectieuse. Dans tous les cas (Nicaise[6], Foucault[7]) les lésions sont à peu près identiques à celles que nous avons observées : infiltration par le pus des faisceaux musculaires qui ont une couleur gris jaunâtre absolument caractéristique,

1. Gabbi *lo Sperimentale*, LXIII, maggio, giugno, 1889.
2. Foa et Bórdone-Uffreduzzi, *Arch. fur Hyg.* Bd IV, S 67.
3. Foa et Bordone Uffreduzzi ont trouvé le pneumocoque dans un cas de *polyarthrite avec exsudat séro-purulent* (*Archivio per le scienc. medic.*, 1887).
4. Brunon, *De la myosite infectieuse*, th. de Paris, 1887.
5. Hayem, in *Dict. encyclopéd. des Sc. médic.*, art. Muscles.
6. Nicaise, *De la myosite infectieuse* (*Rev. de chirurgie*, 1877).
7. Foucault, *Bull. de la Soc. anat.*, 1869.

histologiquement, présence de nombreux globules blancs entre ces faisceaux, dégénérescence granulo-graisseuse des fibrilles : c'est en somme une myosite interstitielle primitive.

Brunon et Scriba (de Tokio)[1] ont cherché l'agent pathogène dans les cas de myosite infectieuse, mais sans succès. Nous avons rencontré le pneumocoque sur toutes nos coupes de muscles enflammés : c'est là, croyons-nous, une localisation encore inconnue au cours de l'infection pneumococcique.

1. SCRIBA (de Tokio), *Étiol. de la myosite aiguë.* (*Deutsche Zeitschrift für Chirurgie,* 1885, XXLI, 497-502.)

VIII

SUR UNE SERINGUE A INJECTIONS HYPODERMIQUES STÉRILISABLE, A PISTON DE MOELLE DE SUREAU

Par MM. **STRAUS** et **COLLIN**

Il est superflu aujourd'hui d'insister sur la nécessité qu'il y a de stériliser, avant de s'en servir, les seringues destinées aux injections hypodermiques chez l'homme, aussi bien qu'aux expériences de laboratoire. Le procédé le plus simple et le plus efficace pour effectuer cette stérilisation est l'emploi de la chaleur. La seringue de Pravaz, si commode et si répandue, ne supporte pas ce mode de stérilisation. Le piston de cette seringue est en cuir, qui se racornit sous l'action de la chaleur, sèche ou humide, de sorte que l'instrument, après la stérilisation, cesse d'être étanche et ne peut plus servir. D'autre part, pour maintenir la souplesse du cuir du piston, on est obligé de le graisser, ce qui est une condition permanente de souillure et met en outre la seringue de Pravaz hors d'usage, lorsqu'elle a servi à des injections d'éther, par exemple, ou d'autres liquides qui dissolvent les graisses.

Pour ces motifs, depuis plusieurs années, et de divers côtés, on s'est appliqué à construire des seringues facilement et sûrement stérilisables. Dans le laboratoire de M. Pasteur, on avait pendant longtemps renoncé à l'emploi des seringues pour les inoculations, et l'on se servait de la pipette en verre de Pasteur, préalablement flambée. Mais l'extrémité effilée de cette pipette est très fragile, elle traverse difficilement la peau et les tissus un peu résistants; en outre, il est malaisé de

doser exactement la quantité de liquide injectée par ce moyen.

M. Koch se servait autrefois d'une seringue stérilisable composée d'un cylindre en verre et d'une monture métallique assujettie par un pas de vis. Le piston était en coton tassé à l'aide d'un fil. La seringue était stérilisée à la chaleur sèche à 150°, puis, avant de s'en servir, on humectait le piston avec de l'eau stérilisée [1]. Depuis, il a renoncé à cette seringue et lui a substitué une seringue tout en verre, où le piston est remplacé par un ballon de caoutchouc. Cette deuxième seringue de Koch a été tellement vulgarisée dans ces derniers temps que nous pouvons nous dispenser d'insister sur sa description, aussi bien que sur les inconvénients qu'elle présente.

Nous rappellerons ici que c'est à M. Malassez que l'on doit d'avoir, le premier à notre connaissance, employé des seringues tout en verre avec piston de cuir d'abord, puis d'amiante, ce qui permettait la stérilisation [2].

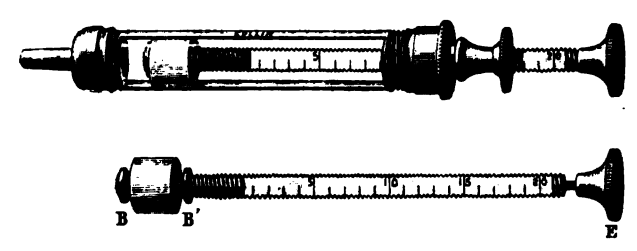
En 1886, nous avons présenté à la Société de biologie une seringue à injections hypodermiques stérilisable par la chaleur [3]. L'originalité de notre seringue, construite sur le modèle de la seringue de Pravaz, était la substitution d'un piston en *moelle de sureau* au piston ordinaire en cuir. La moelle de sureau supporte parfaitement l'action de l'eau bouillante ou de la vapeur d'eau; quand elle a été préalablement un peu comprimée, elle a la propriété de se gonfler par l'humidité, de sorte que l'herméticité de l'instrument, loin d'être compromise par l'ébullition dans l'eau ou le séjour à l'autoclave, n'en devient que plus parfaite. D'autre part, le piston de moelle de sureau, grâce à sa souplesse et à son élasticité, tout en se moulant exactement sur le cylindre, glisse aisément et sans ressaut le long de la paroi de verre.

Le piston de notre seringue se compose d'un disque de moelle de sureau serré entre deux boutons métalliques B et B'.

1. R. Koch, *Zur Untersuchung von pathogenen Organismen* (*Mittheilungen a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte*, 1883, Bd. I, p. 49).
2. Malassez, *Arch. de physiol.*, 1883, t. II, p. 374, et 1886, t. II, p. 277.
3. Présentation d'une seringue à injections hypodermiques, stérilisable par la chaleur (*C. r. de la Soc. de biol.*, 1886, séance du 20 janv., p. 37).

La moelle de sureau doit être choisie bien souple et bien décortiquée; on la tasse, transversalement à l'axe, par pression modérée avec les doigts. Ce disque est traversé, suivant l'axe, par une broche à section carrée, dont le bout inférieur se termine par le bouton B. Le bouton B′ fait corps avec la tige creuse de piston, et la broche, enfilée dans cette tige, est munie à son extrémité supérieure d'un pas de vis qui reçoit le bouton-écrou E.

Grâce à ce dispositif, le piston de moelle de sureau peut



Seringue stérilisable de Straus et Collin.

être serré à volonté, dans le sens de sa hauteur, par le rapprochement des deux boutons B et B′, d'où résulte un élargissement de son diamètre; on assure ainsi le contact étanche du piston avec la paroi de la seringue. Ce serrage est opéré par le jeu du bouton-écrou E et par conséquent en agissant *du dehors*, sans que l'on soit obligé de démonter la seringue ni de toucher au piston.

Quelques mois avant notre communication de 1886 à la Société de biologie, M. Hansmann avait présenté au Congrès de chirurgie de Berlin une seringue « à piston compressible », dont le serrage s'effectuait à l'aide d'un mécanisme presque identique à celui qui vient d'être décrit[1]. Ce n'est que tout dernièrement que nous avons eu connaissance de cette présentation. Le piston « compressible » de M. Hansmann était fait de rondelles de cuir superposées; il était donc impossible de stériliser par la chaleur.

Dans la seringue de Pravaz ordinaire, entre chaque extré-

1. Hansmann, *Spritze mit leicht desinficirbarem, compressibilem Kolben* (*Verhandl. der deutschen Gesellschaft f. Chirurg*, 14 *ter Congress*. Berlin, 1885, p. 267.)

mité du cylindre de verre et la monture métallique de la seringue se trouve interposée une rondelle de cuir qui assure l'herméticité de l'instrument, mais qui offre les mêmes inconvénients que le piston de cuir et ne supporte pas l'action de la chaleur. Dès 1887, nous avons remplacé ces rondelles de cuir par des rondelles faites également avec de la moelle de sureau fortement tassée.

Notre seringue se compose ainsi exclusivement de métal, de verre et de moelle de sureau. Elle peut donc, en toute sécurité, se stériliser par la chaleur humide (eau bouillante, vapeur d'eau à 100 degrés ou vapeur d'eau sous pression). Il ne faut pas employer la chaleur *sèche*, qui racornit la moelle de sureau. Pour les injections hypodermiques médicamenteuses chez l'homme. et pour les opérations ordinaires du laboratoire, il suffit de faire bouillir la seringue dans l'eau pendant plusieurs minutes, dans un vase quelconque. Il est bon de remplir préalablement la seringue d'eau. Si, pour des recherches bactériologiques spéciales, on veut obtenir une stérilisation plus particulièrement rigoureuse, on met la seringue à l'autoclave, à 115° ou à 120°, pendant un quart d'heure.

Le piston et les rondelles de moelle de sureau peuvent servir pendant plusieurs mois sans être mis hors d'usage. Quand il sera nécessaire de les renouveler, chacun pourra aisément le faire soi-même, sans avoir besoin de recourir au fabricant : la moelle de sureau se trouve partout et se façonne facilement à la main.

Dans ces derniers temps, surtout à la suite de la découverte de la lymphe de Koch, d'autres seringues stérilisables ont été préconisées qui sont plus ou moins conçues sur le type qui vient d'être décrit.

Ainsi, dans le cours de l'année dernière, M. Roux a fait construire une seringue stérilisable dont le piston est en moelle de sureau, à l'imitation de la nôtre, tandis que le corps de la seringue est en verre, comme dans la seringue tout en verre de M. Malassez et dans la nouvelle seringue de Koch. En Allemagne, on a répandu des seringues dites « à piston réglable » dont le piston est en pâte d'amiante. L'amiante a l'inconvénient d'être beaucoup moins souple, de se mouler

et de glisser moins bien sur le verre que la moelle de sureau ; elle s'effiloche par l'usage et par le frottement répété, et les fragments de fil d'amiante se mêlent alors au liquide à injecter et bouchent l'aiguille-canule.

En somme, notre seringue a l'avantage de conserver le type si commode, si robuste et si maniable de la seringue de Pravaz, qualités qui ont fait universellement adopter cette dernière. En outre, elle a la propriété précieuse de pouvoir être sûrement et facilement stérilisée par la chaleur humide. Pour ces motifs, nous pensons qu'elle est appelée, non seulement à remplacer les autres seringues pour les besoins du laboratoire, mais aussi à se substituer à la seringue de Pravaz ordinaire pour les injections hypodermiques, dans la pratique médicale courante.

REVUE CRITIQUE

I

SUR LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE

PAR LA MÉTHODE DE KOCH

Par M. N. GAMALEÏA

I. — HISTORIQUE

C'est devant 6 000 médecins, à la séance solennelle du Congrès international à Berlin, que M. Robert Koch annonça, le 4 août 1890, qu'après des recherches innombrables il avait enfin réussi à trouver un remède contre la tuberculose. Il dit avoir trouvé une substance qui rend d'un côté les cobayes inaptes à réagir par la lésion locale à l'inoculation du bacille tuberculeux et qui d'un autre côté immobilise les progrès de la maladie chez les cobayes tuberculeux. Il ajoutait que, malgré des expériences datant d'une année avec cette substance, elles étaient loin d'être achevées et ne lui permettaient jusqu'ici que d'espérer de pouvoir maîtriser la tuberculose humaine.

Cependant, bientôt après le Congrès, vers la fin du mois de septembre, M. Koch commença déjà à appliquer son remède aux malades.

Moins de deux mois après, le 13 novembre, il a pu faire une communication sur l'action de ce remède chez les tuberculeux, et sur sa valeur diagnostique et curative. Dans cette communication célèbre il ne donna pas, il est vrai, la description de la nature du remède employé ni, ce qui serait encore plus intéressant, l'exposition des résultats des expériences sur les animaux (il expliqua cette réticence par l'état inachevé de son travail); mais, en revanche, il décrivit les réactions générale et locale qui accompagnent la guérison chez les malades tuberculeux. Il déclara avoir obtenu une guérison rapide dans les cas légers et récents de tuberculose chirurgicale et une amélioration progressive dans les cas graves. La phtisie au début était aussi, d'après

lui, sûrement guérissable par son remède. Il ajoutait que la réaction par elle-même ne présentait aucun danger. Il indiqua ensuite une méthode de traitement par son remède et, en livrant ce remède aux médecins, les invita à l'étudier sur les malades.

La méthode de Koch consista au début en injections à de longs intervalles de doses très fortes du remède (0g,01 pour la tuberculose chirurgicale, de 0g,001 à 0g,01 au phtisique), jusqu'à la disparition de toute réaction. Celle-ci une fois disparue, les malades se comportant vis-à-vis du remède comme les hommes sains, ceci prouvait pour M. Koch la destruction de tous les tissus tuberculeux et par conséquent la guérison de la tuberculose.

Jamais aucune méthode n'a été accueillie avec plus d'enthousiasme par les médecins et par les malades du monde entier.

Cet enthousiasme doit être expliqué non seulement par l'autorité si grande de M. Koch dans la science et par sa compétence exceptionnelle dans l'étiologie de la tuberculose, mais aussi par l'action immédiate si évidente de son remède sur les lésions tuberculeuses.

Aussitôt après la communication de Koch, les médecins et les malades affluent à Berlin, la lymphe est expédiée dans tous les coins du monde, et les publications sur le remède se précipitent. Partout on constate la réaction générale et la réaction locale, indiquées par Koch. On constate aussi la diminution et la disparition de ces réactions à la suite d'injections répétées, et on présente les malades comme guéris ou « presque » guéris.

Pourtant, ce « presque » apporte une note discordante et, pour obtenir une guérison complète, M. Koch conseille de multiplier et d'exalter les réactions. D'un autre côté, quelques cas de mort immédiate après les injections obligent les médecins à plus de réserve et de prudence et à la diminution progressive des doses initiales (jusqu'à 1/2 milligr.).

L'absence de guérison complète a été surtout accentuée par les médecins étrangers retour de Berlin, MM. Haslund, Ferrand, Cuffer, Thibierge, dont le rapport constatant l'absence d'un seul cas de guérison même apparente de la tuberculose a rompu le charme. Cette absence de guérison complète a été du reste confirmée par d'autres médecins étrangers.

Puis, la multiplicité des expérimentateurs et des auteurs a fait bien vite découvrir les faits qui ébranlaient les idées exposées par Koch. On a vu la réaction chez les hommes sains ou non tuberculeux, on a vu aussi que parfois les tuberculeux n'avaient aucune réaction. L'absence de la réaction, par conséquent, cessait de prouver la guérison et elle prouvait, au contraire, que les tissus tuberculeux pouvaient ne pas être influencés et partant curables par le remède. Les accidents après les injections se multipliaient et forçaient les médecins à formuler des contre-indications de plus en plus nombreuses.

Mais ces accidents permirent aux anatomo-pathologistes d'étudier

l'action du remède plus à fond que ne l'avait étudiée Koch, et le 12 janvier 1891 Virchow apporta, pièces anatomiques à la main, à la Société médicale de Berlin des faits écrasants pour la nouvelle méthode.

Il montra que premièrement les injections provoquent de nouvelles lésions tuberculeuses et la dissémination des bacilles dans l'organisme et que, deuxièmement, toutes les lésions tuberculeuses et surtout les fraîches éruptions sont loin d'être influencées par le remède.

Le 15 janvier, M. Koch fit une nouvelle communication. Cette fois pourtant il ne parle que peu des applications cliniques de sa méthode. Il maintient, dans cet ordre d'idées, ses affirmations précédentes, nie complètement que les injections puissent favoriser le développement de la tuberculose et cite deux cas de guérison complète de la phtisie. En revanche, il donne la composition de son remède (extrait glycériné de cultures du bacille tuberculeux) et décrit son action immédiate sur les cobayes. Il expose surtout son hypothèse, qu'une substance toxique produisant la nécrose des cellules et ne détruisant pas les bacilles, peut tout de même guérir la maladie, en créant autour des bacilles une atmosphère nécrotisée dans laquelle ils ne peuvent pas vivre. Il répète de nouveau qu'il avait réussi à améliorer par son remède l'état de nutrition des cobayes tuberculeux et à arrêter les progrès de leur maladie. Toutefois, toutes les données expérimentales et techniques manquent singulièrement de précision.

Cette communication de M. Koch, malgré tout son intérêt scientifique, est venue évidemment trop tard. Car le remède était depuis longtemps dans le domaine médical, où avait commencé par le porter M. Koch lui-même ; c'est là qu'ont surgi les questions palpitantes précisées par M. Virchow, c'est là qu'il fallait livrer la bataille décisive.

En effet, les partisans de la nouvelle méthode ont cherché à atténuer la portée des démonstrations de Virchow. Mais il continua ses autopsies, d'autres anatomistes ont reconnu les lésions qu'il avait indiquées.

D'autre part, les cliniciens retrouvèrent sur leurs malades les symptômes qui correspondaient à ces lésions. Chaque jour apportait une nouvelle preuve à l'appui des observations de Virchow. A ce moment quelques cliniciens ont commencé à faire leur inventaire et trouvèrent cette fois que les résultats définitifs n'étaient pas favorables au nouveau traitement : s'il y a des cas d'amélioration incontestable chez les phtisiques au début, on se souvint aussi que d'autres méthodes, anciennes et inoffensives, pouvaient amener l'amélioration et la guérison. Un professeur de Berlin (Henoch) se crut même obligé d'abandonner complètement le remède de Koch. En France, plusieurs cliniciens l'ont abandonné déjà depuis longtemps.

Ce rapide exposé historique expliquera la marche de notre revue. En suivant le développement historique de nos connaissances sur le remède de Koch, nous parlerons d'abord des phénomènes cliniques de la

réaction générale et locale, puis des modifications histologiques et anatomiques dues à l'influence des injections, et nous terminerons par les recherches expérimentales. Il est évident que l'ordre inverse serait plus logique et que les expériences devraient expliquer les résultats cliniques. Mais c'est l'auteur de la méthode qui a interverti cet ordre et nous sommes obligé de suppléer, par les faits cliniques trop nombreux, au manque des recherches expérimentales trop rares.

Maintenant, du reste, c'est sur ces dernières que se reporte de nouveau l'intérêt scientifique, car il est évident que la méthode de Koch doit retourner au laboratoire. Mais elle y retourne, éclairée par l'expérience sur des milliers de malades.

II. — LA RÉACTION GÉNÉRALE

Les premières idées (13 novembre 1890) de M. Koch sur le traitement de la tuberculose étaient les suivantes.

L'introduction de son remède (tuberculine) dans l'économie produit la nécrose des tissus tuberculeux, qui sont, dès lors, rejetés au dehors — ce qui constitue la guérison.

Cette nécrose se traduit par les phénomènes locaux qu'on observe dans les tissus tuberculeux sous le nom de la réaction locale. L'absorption de ces tissus nécrotisés produit une intoxication générale de l'économie qu'on appelle la réaction générale. A des doses très fortes la tuberculine s'attaque aussi aux tissus sains, et le remède de Koch produit la fièvre chez les hommes bien portants, s'il est injecté à la dose de 2 décigrammes et au delà. Or, si on parvient par des injections répétées à n'avoir plus de réaction générale chez les tuberculeux qu'avec des doses dépassant 0g,2, on est sûr qu'on a détruit et éliminé tous les tissus malades et, partant, guéri le tuberculeux. Il en résulte que la réaction générale, signe visible de la réaction locale, est le but du traitement par la méthode de Koch et en même temps le critérium pour le progrès de la guérison.

C'est sur elle que se porta en premier lieu l'attention des médecins, et elle a été étudiée depuis Koch avec beaucoup de détails.

On sait maintenant que la réaction générale offre tous les caractères d'une intoxication infectieuse de l'économie. Cette intoxication se traduit principalement par de la fièvre, des troubles des appareils de la circulation, de la respiration et de la digestion et des désordres dans le système nerveux central.

A. — L'élévation de la température apparaît dans les cas typiques de deux à six heures après l'injection, atteint rapidement l'acmé et tombe rapidement aussi, pour s'éteindre complètement au bout de vingt-quatre heures après l'injection.

Les exceptions à cette règle sont pourtant nombreuses et on les a

réunies dans les catégories suivantes (Leichtenstern, Rosenbach, Sonnenburg) :

I. — *Réaction prolongée.* — La fièvre ne s'éteint pas complètement au bout de vingt-quatre heures.

a) Ou elle se répète d'une façon intermittente les jours suivant l'injection.

b) Ou elle reste à l'état continu pendant un temps plus ou moins court (2 à 3 jours).

c) Ou elle s'établit définitivement comme une fièvre rémittente consécutive.

On explique d'une manière différente ces trois réactions atypiques.

a) Le retour de la fièvre est dû à la rétention des tissus tuberculeux nécrotisés qui ne sont pas éliminés de l'économie (Sonnenburg).

b) La courte fièvre continue est due aux infections secondaires par les microbes qui trouvent dans les tissus malades un milieu favorable à leur pullulation. Ainsi, dans le poumon se développent le streptocoque lanceolé de la pneumonie et le staphylocoque doré.

c) Enfin, il arrive aussi que les injections donnent lieu à l'extension des lésions tuberculeuses ou à leur dissémination. La fièvre rémittente est alors le signe de l'infection tuberculeuse activée.

II. — *L'absence de réaction.* — Elle peut aussi être produite par des causes différentes.

a) Il est aujourd'hui surabondamment prouvé que les tuberculeux, tout en restant malades, peuvent cesser de réagir à la tuberculine à cause de l'*accoutumance*. Cette accoutumance s'établit d'autant plus vite que les doses du remède sont plus fortes et plus répétées. Ce fait d'*accoutumance* des tuberculeux malgré leurs lésions persistantes paraît enlever la base rationnelle à la méthode de traitement de Koch. Surtout, on ne voit plus la nécessité de provoquer les réactions dont l'absence ne prouve pas la guérison et dont la présence ne peut servir de critérium au traitement.

b) La fièvre peut faire aussi défaut dès la première injection chez les tuberculeux. On a remarqué que ce fait se produit surtout dans les cas les plus graves et avancés de la maladie.

Nous croyons qu'il s'explique très facilement par l'accoutumance antérieure des malades à la toxine, absorbée cette fois aux foyers de leurs lésions, et non pas injectée du dehors.

III. — *La réaction retardée.* — La fièvre peut n'arriver que tardivement (par exemple au bout de quinze heures) après l'injection. Ce phénomène arrive, ou quand les doses du remède sont relativement petites (Rosenbach), ou, comme on croit (Auerbach), quand les foyers tuberculeux sont entourés de tissu fibreux qui les protégerait contre l'action de la tuberculine.

Les recherches sur les échanges nutritifs pendant la fièvre de réaction contribuèrent beaucoup à nous révéler sa nature. On a mon-

tré (Hirschberg, Lœwy) que les injections ne provoquent pas par elles-mêmes une augmentation dans la métamorphose de l'albumine, et qu'elles la provoquent en tant seulement qu'elles déterminent la fièvre. On peut partant considérer ce surplus dans la destruction de l'albumine comme une conséquence de l'élévation de la température. La fièvre réactionnelle peut être considérée alors comme un phénomène ayant son origine dans les centres nerveux. Ceci concorde aussi avec les autres phénomènes de la réaction générale qu'il nous reste encore à exposer.

B. — Appareil circulatoire. — La tuberculine agit très violemment sur le cœur. Le pouls fréquent accompagne toujours la fièvre de la réaction. Souvent sa fréquence est excessive, il devient irrégulier et faible. On connaît déjà beaucoup de cas de collapsus passager ou mortel. On a noté aussi l'angine de poitrine, le délire du cœur, l'endocardite, etc.

C. — Les troubles respiratoires se manifestent par une accélération de la respiration allant jusqu'à la dyspnée, une toux sèche ou humide.

D. — Nous passerons rapidement en revue les autres appareils.

Beaucoup d'observateurs ont constaté (Ewald, Ziemssen, Korach, Peiper, Merkel, Korschynsky) l'hypérémie de la rate (et même du foie).

Dans le sang on a observé une augmentation du nombre des globules blancs.

Du côté des reins l'albuminurie passagère est un symptôme assez fréquent. On a noté aussi la peptonurie (Kahler) et dans de rares cas de l'hématurie (Litten, Cuffer) avec des cylindres (Cornil). A l'autopsie on a vu des néphrites hémorrhagiques.

Sur la peau on remarque souvent, surtout chez les lupiques, l'apparition d'exanthèmes très polymorphes. Dans l'appareil digestif surviennent aussi des troubles comme inappétence, nausée, vomissements, diarrhée; parfois, l'ictère.

E. — Enfin le système nerveux paraît être plus particulièrement atteint. Ainsi, même avec une faible fièvre, on a des maux de tête, du vertige, des douleurs dans les articulations et dans les membres. La réaction plus forte entraîne souvent des délires.

Les altérations réactionnelles dans les centres nerveux doivent être assez profondes, car on a déjà constaté des psychoses consécutives au traitement (Jolly).

Tels sont les principaux phénomènes de la réaction générale.

On voit qu'elle peut être très légitimement rapprochée d'une infection telle qu'on la trouve dans la pneumonie, la fièvre typhoïde et aussi dans la tuberculose miliaire aiguë.

Le parallèle avec cette dernière peut même être poussé assez loin: on trouve notamment des deux côtés les mêmes troubles de la respiration et surtout de la circulation, les sueurs et les autres manifestations cutanées, et surtout les mêmes troubles cérébraux allant des maux

de tête jusqu'au délire et au collapsus. Les psychoses, même, ont des caractères analogues dans ces deux états pathologiques. Et il est extrêmement probable qu'ils sont dans les deux cas produits par un mécanisme semblable.

Passant maintenant à l'étude de ce mécanisme, il faut surtout envisager ces deux faits qui dominent toute l'histoire de la réaction générale : sa spécificité et sa décroissance avec la répétition des injections.

On a beaucoup étudié l'action spécifique de la tuberculine. Il est acquis, maintenant, que celle-ci à des doses très petites peut provoquer la réaction générale chez les hommes sains ou mieux chez les malades non tuberculeux. Mais ces exceptions à la règle posée par Koch sont très rares et, si elles peuvent enlever à son remède la vertu infaillible de diagnostic, elles laissent subsister le fait important que la tuberculine agit surtout sur les tuberculeux.

On peut expliquer de différentes manières cette action spécifique.

On pourrait croire, par exemple, que l'économie normale peut détruire la tuberculine tandis que les tuberculeux ont perdu ce pouvoir antitoxique. Nous avons des exemples analogues dans les expériences connues de Behring et Kitasato sur le tétanos et la diphtérie.

On pourrait croire encore que l'économie des tuberculeux se trouve en état d'équilibre instable (irritation latente de Buchner), où le surplus de la toxine venue du dehors déchaîne l'orage de la réaction générale.

Ces deux hypothèses attribuent la réaction à l'action directe de la tuberculine agissant alors sur les centres nerveux.

On peut encore supposer que la tuberculine n'agit pas seule, mais seulement par sa combinaison avec une autre toxine qui n'existe que chez les tuberculeux[1].

L'opinion de M. Koch lui-même est beaucoup plus simple et plus vraisemblable. Il attribue, comme on sait, la réaction à la nécrose que la tuberculine fait subir aux tissus tuberculeux. Nous avons déjà vu que cette idée n'est pas exacte dans sa teneur absolue et que les lésions tuberculeuses peuvent persister, sans se révéler par la fièvre. Toutefois, on a le droit de croire que la tuberculine est un poison protoplasmique qui produit, suivant la dose, une dégénérescence ou une nécrose des tissus. Elle dissocie plus facilement les humeurs malades qui sont déjà attaquées par la toxine naturelle développée au cours de la maladie. Nous croyons que c'est là la meilleure explication de la réaction plus grande des tuberculeux à l'injection du remède de Koch.

Cette explication a en outre l'avantage de s'appliquer aux autres données de la réaction générale.

1. Une autre idée a été émise : celle qui considère la réaction comme le résultat d'une disposition particulière des tuberculeux d'avoir la fièvre plus facilement que les sujets sains (Rosenbach).

Ainsi l'accoutumance, c'est-à-dire la diminution de la réaction à la suite de la répétition des injections, s'explique par le fait que les cellules les plus entamées ont été détruites les premières, et les tissus plus sains exigent pour leur destruction des quantités plus fortes du poison. (Nous reviendrons plus tard sur l'accoutumance des centres nerveux.) L'absence de la réaction chez les sujets portant des lésions trop récentes ou au contraire des foyers caséeux, s'explique tout naturellement, car chez les premiers les tissus ne sont pas assez dégénérés pour être dissociés, tandis que chez les derniers ils ne sont plus vivants et ne peuvent plus être entraînés dans la métamorphose régressive.

La disparition de l'accoutumance après un certain temps de repos, ainsi que l'effet cumulatif observé quelquefois s'expliquent parce que la marche progressive de la maladie ainsi que la tuberculine venue du dehors entament de nouveaux tissus qui deviennent aptes à subir la dissociation sous le nouveau coup de fouet des grandes doses du remède de Koch.

La disposition individuelle si variable des tuberculeux au remède de Koch s'explique par l'étendue variable des tissus dégénérés.

Du reste, nous serons obligé de revenir sur cette explication quand nous parlerons de la réaction locale, où nous décrirons avec plus de détails les phénomènes qui se passent dans les tissus.

On voit, d'après l'exposé précédent, que la réaction générale est tout à fait comparable — par ses phénomènes et par sa pathogénie — à l'exacerbation de la tuberculose chronique.

Il reste à savoir si elle en diffère par ses effets curatifs, si la réaction générale est utile à la guérison de la tuberculose.

Nous croyons qu'on a déjà suffisamment expérimenté sur les malades l'action pyrétogène de la lymphe pour qu'on puisse tirer les conclusions suivantes :

1° La réaction générale qui disparaît chez les malades ne prouve aucunement leur guérison.

2° La réaction générale est plutôt nuisible qu'utile pour la marche ultérieure de la maladie.

3° La réaction générale n'est pas nécessaire pour obtenir les améliorations chez les tuberculeux.

La première proposition n'a pas besoin de preuves nouvelles.

A l'appui de la seconde nous pouvons citer les arguments suivants :

1° Le traitement de Koch compte déjà plusieurs cas de mort immédiate due incontestablement aux injections.

2° Il compte encore plus de cas où l'exacerbation de la maladie chronique a entraîné à bref délai la mort par l'extension et la dissémination des lésions tuberculeuses.

3° Les résultats statistiques de la réaction générale ne lui sont pas favorables. La plupart des rapports (Besnier, Dühring, Henoch, Drasche, Naunyn) sont tout à fait défavorables à la méthode de la réaction

générale; les autres (Ewald, A. Fränkel, Sommerbrodt) disent que les améliorations ne sont pas plus accusées qu'avec les autres méthodes de traitement moins dangereuses (créosote), et il n'y a que très peu de médecins (P. Guttmann, Ehrlich) qui publient de bons résultats.

Notre troisième conclusion est motivée par ce fait qu'une fois l'idée directrice de M. Koch reconnue inexacte, on n'a plus aucun motif d'infliger aux malades les inconvénients de la réaction générale. D'un autre côté, la lupique de M. Straus, qui a tiré le plus de bénéfice des injections (Hallopeau), a été traitée de façon à éviter la réaction générale. Les deux cas de guérison, cités par M. Koch, ont été aussi obtenus sans la production de la réaction générale. Du reste, M. Koch lui-même et ses collaborateurs (Ehrlich, Stricker) ont reconnu que cette dernière n'est pas du tout nécessaire. Par conséquent, nous pouvons conclure que les médecins n'ont aucun droit de provoquer par la tuberculine l'exacerbation réactionnelle de la tuberculose.

III. — LA RÉACTION LOCALE

Nous ne décrirons pas ici en détail les phénomènes bien connus de la réaction locale qui consistent essentiellement en une inflammation exsudative aiguë, dans les tissus péri-tuberculeux. Cette réaction peut survenir sans ou avant la fièvre et paraît être indépendante de cette dernière. Les différentes lésions tuberculeuses ne réagissent pas de la même manière à l'égard de la tuberculine. Les foyers complètement nécrotisés n'accusent aucune réaction, comme l'a déjà noté M. Koch. De même, les tubercules récents ne réagissent pas, d'après les faits apportés par Virchow, Baumgarten, Hansemann et autres.

La réaction locale diffère aussi en intensité suivant qu'il s'agit du lupus, de la tuberculose ganglionnaire, osseuse ou pulmonaire. Ce sont les nodules lupiques superficiels de la peau qui manifestent la réaction la plus intense. Mais, même dans le poumon, on a constaté l'augmentation de la matité et l'extension des râles, suivies de la toux et d'augmentation de la quantité des crachats, comme signes de la réaction locale (v. Noorden et autres). L'intensité de celle-ci diminue avec la répétition des injections (v. surtout Besnier) et augmente avec les doses. Quant à ce dernier point, il est important de noter que Koch, qui employait pour ses premières expériences cliniques des doses évidemment trop grandes, a vu la nécrose en masse des foyers tuberculeux. Plus tard, quand les accidents des injections ont forcé de diminuer les doses, on n'a plus revu ces nécroses chez les lupiques.

L'étude histologique de la réaction locale a été faite par plusieurs observateurs.

Israël, qui a examiné les tissus des premiers malades de Koch a pu constater une couche nécrotisée très forte autour du foyer tuberculeux;

tous les autres observateurs, Kromayer, Hansemann, Rindfleisch, Browicz, n'ont vu que les signes d'une inflammation aiguë.

Les phénomènes de la réaction locale peuvent être utilement divisés en trois groupes (Hansemann) : initiaux, secondaires et tertiaires.

I. *Phénomènes initiaux.* — La réaction commence par une hypérémie énorme qu'on observe surtout au pourtour des tissus tuberculeux. Cette hypérémie est liée à un œdème très abondant, rarement séreux, plus souvent un peu fibrineux et contenant beaucoup de leucocytes. Quelquefois cet œdème s'étend au delà des foyers tuberculeux et donne alors naissance aux pneumonies particulières qui ont été décrites par Virchow (*Injections-Pneumonien*). L'hypérémie peut se compliquer aussi d'hémorrhagies, dans les reins par exemple (Baumgarten). Il faut ajouter que ces phénomènes réactionnels ont été trouvés aussi loin des foyers tuberculeux.

D'un autre côté les tubercules frais ne présentent pas de réaction (Virchow, Baumgarten, Ribbert, Hansemann).

II. *Phénomènes secondaires.* — Ils sont caractérisés par une infiltration leucocytaire très abondante des tubercules. Mais cette infiltration, suivie de la pullulation des cellules fixes, ne se borne pas aux tissus tuberculeux, on l'a trouvée (Jürgens, Baumgarten, Hansemann, Virchow) aussi dans les organes où il n'y avait pas de lésions tuberculeuses : les poumons, le foie, la rate, les reins et les glandes lymphatiques.

III. *Phénomènes tertiaires.* — La résolution se fait de différentes manières. La nécrose n'a été produite que par Koch. La gangrène (pneumonies de Virchow) et la formation d'abcès (Browicz, Kromeyer) est rare. Plus fréquente est la métamorphose caséeuse qui frappe les foyers infiltrés en masse (*schluckpneumonie* de Virchow) ou seulement les centres des tubercules. Cette métamorphose est suivie de la fonte de ces foyers caséeux.

Bien plus rare encore est la transformation fibreuse des tubercules (Rindfleisch).

A cette période se rattachent aussi les complications du traitement de Koch que Virchow a mises en évidence : perforation des intestins et de la plèvre, due à la fonte précipitée des tubercules ; pneumonies gangréneuses et caséeuses massives et surtout la tuberculose miliaire aiguë provoquée par la dissémination des bacilles.

En somme, Virchow envisage de la façon suivante les modifications apportées par la tuberculine à l'évolution des lésions tuberculeuses. Cette modification est uniquement quantitative — accélération de la marche de la tuberculose : par suite de phénomènes d'irritation prituberculeuse les tubercules mûrissent et fondent plus vite. Par contre, les processus d'incapsulation fibreuse (mode naturel de guérison de la tuberculose) ne seraient pas favorisés par la tuberculine. La résorption des tubercules ne se fait jamais (voir pourtant les faits apportés par Grabower).

En somme nous assistons à un processus plus ou moins intense d'inflammation dans le tissu périturberculeux dont l'intensité dépend de la quantité des doses et du siège des tubercules.

Quelle est la pathogénie de cette inflammation réactionnelle?

1° On a cru que la tuberculine agit sur les parois vasculaires ou sur les centres vaso-moteurs et provoque ainsi l'inflammation, d'un côté, et la fièvre, de l'autre.

2° On a cru aussi que la tuberculine agirait comme les protéines des bactéries, étudiées par Buchner[1], en attirant directement, en vertu de la chémiotaxie positive, les leucocytes.

3° Nous croyons à une pathogénie tout autre. La tuberculine est, comme l'a dit Koch, une substance nécrotisante. Elle agit surtout sur les cellules déjà malades des tubercules et accélère leur nécrobiose. Virchow lui-même admet que la dégénérescence des tubercules est accélérée par le remède de Koch. Les cellules ainsi frappées se décomposent et laissent échapper leur substance (protéine des tissus[2]) qui produit l'inflammation exsudative et, surtout, l'infiltration leucocytaire.

Les examens histologiques nous donnent même la preuve que ce sont surtout les cellules géantes qui sont frappées par la tuberculine : c'est vers elles que convergent les cellules migratrices, attirées par leur chémiotaxie positive et on constate (Kromeyer, Rindfleisch) que les cellules géantes sont quelquefois complètement bourrées de leucocytes. D'après cette explication la réaction locale doit dépendre principalement des conditions suivantes : premièrement, de l'état des tubercules, car les cellules doivent être déjà malades à cause de la tuberculine sécrétée par les bacilles qu'elles contiennent pour être attaquées de préférence aux autres cellules normales par la tuberculine venant du dehors.

Nous savons, en effet, que Virchow a établi l'absence de réaction des tubercules frais. D'un autre côté, on sait aussi que les masses caséeuses ne réagissent pas. Car les cellules mortes ont déjà laissé échapper les protéines phlogistiques par leur dégénérescence antérieure dans le courant de la maladie.

Deuxièmement, la réaction locale doit dépendre du siège des tubercules. Car les protéines des tissus provoquent l'inflammation par le réflexe vaso-moteur et ce réflexe doit dépendre de l'innervation de la région qui n'est pas partout la même. La peau, par exemple, jouit de réflexes vaso-moteurs plus intenses.

Enfin, l'inflammation dépend évidemment de la dose de la tuberculine injectée, car avec cette dose croît aussi l'étendue de la modification apportée par la substance toxique aux cellules. Avec la répétition des injections la réaction locale diminue, non seulement à cause de l'état trop avancé de la lésion cellulaire, mais aussi parce que les cen-

1. Voir ces *Archives*, p. 281.
2. Voir ces *Archives*, p. 282.

tres nerveux s'habituent probablement aux produits de décomposition des tissus. Et cette explication doit être aussi invoquée pour expliquer en partie l'accoutumance de l'économie générale.

Maintenant, quels sont les effets de la réaction locale. M. Koch a déjà indiqué les deux effets curateurs de la lymphe qu'on ne peut que confirmer d'après les données actuelles. D'un côté, elle produit la nécrose, la fonte et l'élimination des foyers tuberculeux et en débarrasse de cette manière l'économie. Mais, ces effets violents sont arrêtés assez vite et avant la guérison complète par l'accoutumance aux injections (Besnier). Aussi, ils sont dangereux à cause des complications et à cause surtout de la dissémination des bacilles (Virchow), favorisée par l'exsudation réactionnelle et par l'afflux des leucocytes balayeurs. Ces effets violents provoqués par des doses fortes de la lymphe et la réaction locale intense, doivent être par conséquent évités.

D'un autre côté, les foyers tuberculeux subissent une diminution de volume et une atrophie. Le mécanisme de cette atrophie n'est pas encore bien clair. La résorption des tubercules dont parlait Koch n'existe pas d'après Virchow, quoique certains faits cliniques la rendent très probable. Les processus d'incapsulation ne sont pas non plus favorisés (Virchow). Peut-être l'hypérémie des tubercules les débarrasse des toxines qui immobilisaient sur place trop de cellules. En tous cas, on n'a pas encore constaté de guérison définitive par suite de cette atrophie.

Pour conclure, on peut dire de la réaction locale ce que nous avons déjà dit à propos de la réaction générale : elle est plus nuisible qu'utile et il vaut mieux pour le malade qu'elle soit aussi petite que possible. Aussi, la malade de M. Straus, qui a été trouvée la plus améliorée par M. Hallopeau, n'avait ordinairement, par suite des injections de doses très petites, qu'une légère hypérémie.

IV. — BASE EXPÉRIMENTALE DE LA MÉTHODE DE KOCH

M. Koch avait trouvé que les cobayes suffisamment tuberculisés se comportent autrement que les cobayes normaux vis-à-vis d'une infection par les cultures tuberculeuses. Au lieu d'avoir de nouveau un nodule, suivi d'ulcère au point d'inoculation, comme les cobayes normaux, les cobayes malades ont une nécrose plus ou moins étendue. M. Koch a trouvé ensuite que cet effet nécrotisant des cultures tuberculeuses sur les tissus tuberculeux se retrouve avec les cultures rendues stériles par le chauffage ou autrement. En outre, M. Koch avait constaté que cette action nécrotisante des cultures stérilisées ne se limite pas uniquement à l'endroit d'inoculation, mais, si l'on emploie des doses moyennes, se porte aussi sur toutes les lésions tuberculeuses de l'animal. A ces doses moyennes les cultures stérilisées tuaient rapidement

l'animal tuberculeux. En diminuant encore les doses, M. Koch a constaté qu'au contraire l'animal tuberculeux guérit ou, pour mieux parler, que son état de nutrition s'améliore et que le processus morbide s'immobilise [1]. C'est là le point capital de toute la méthode de Koch et il est extrêmement regrettable que nous n'en sachions pas plus long sur l'état de guérison de ces cobayes tuberculeux et sur leur sort ultérieur.

Puis M. Koch a réussi à extraire des cultures tuberculeuses, par la glycérine à 50 p. 100, la substance qui provoque la réaction locale hez les cobayes. Il est dommage qu'il ne décrive pas plus en détail son procédé d'extraction qui n'est pas du tout si simple [2]. La connaissance de ce procédé nous apprendrait si M. Koch a réussi à débarrasser son remède des toxines tuberculeuses, trouvées par M. Maffucci et par M. Grancher, toxines qui tuent les animaux à longue échéance.

Il faudrait aussi savoir si M. Koch a retrouvé, avec son extrait, les effets curateurs sur les animaux tuberculeux.

Quoi qu'il en soit, c'est avec cette extrait (tuberculine), dépourvu de l'action irritante, nécrotisante ou pyogène au lieu d'injection que M. Koch a entrepris de guérir les hommes. Pour cette guérison il a suivi deux voies différentes. Au début, il voulait éliminer par la réaction locale intense les tissus tuberculeux avec les bacilles virulents et vivants qu'ils contiennent. Cette voie est parsemée de dangers et paraît être légitimement abandonnée à présent.

L'autre voie est de créer autour des bacilles une atmosphère de tissu nécrotisé dans laquelle ils mourront. Ici M. Koch s'appuie sur ce fait d'observation que les vieux foyers nécrotisés contiennent beaucoup moins de bacilles que les tubercules frais. Mais ce fait empirique pourrait avoir beaucoup d'autres explications, outre celle que lui a donnée M. Koch [3].

A ce point de vue il est très intéressant de connaître le sort des bacilles tuberculeux chez les malades soumis au traitement.

M. Koch avait dit qu'ils ne sont pas influencés par son remède. En effet, Israël les a retrouvés chez un malade vivants et virulents. Mais, depuis, on a vu les bacilles subir des modifications régressives (Fräntzel, Amann). Ce fait a été nié par d'autres observateurs et tout récemment par Virchow. Peut-être ici aussi les résultats sont différents suivant qu'on injecte de fortes ou de petites doses de la tuberculine. Et pourtant, d'après nous, toute la question de l'efficacité du traitement de Koch est dans cette possibilité de la destruction des bacilles tuberculeux.

1. M. Koch n'a jamais dit nettement qu'il réussissait à guérir ou à rendre réfractaires les animaux tuberculeux.

2. Ainsi, par exemple. MM. Hueppe et Scholl se demandent comment l'extrait glyceriné des bacilles tuberculeux peut contenir 30 p. 100 de peptones.

3. On pourrait admettre, par exemple, que les bacilles sont étouffés dans les vieux foyers par l'accumulation de leurs propres produits autres que la tuberculine nécrotisante.

En somme, les données expérimentales sont si peu abondantes que l'on ne peut pas les discuter utilement. La tuberculine pourrait être inefficace pour l'homme tout en étant efficace pour le cobaye, car nous savons déjà que les différentes espèces animales ne se laissent pas, par exemple, vacciner avec la même facilité. Mais nous ne savons même pas si la tuberculine est efficace chez le cobaye.

D'un autre côté, nous savons que la tuberculine contient une substance qui favorise l'infection tuberculeuse. Son action toxique se surajoute à l'influence nocive des bacilles; elle accélère la nécrobiose des cellules et contribue, par la réaction générale et la réaction locale, à l'exacerbation de la maladie chronique. Elle mobilise les lésions éteintes[1], contribue à leur extension et à leur dissémination.

Il est vrai que, par des doses très petites, la tuberculine pourrait agir d'une autre manière et qu'il existe déjà quelques cas de guérison réelle ou apparente (Koch, Ehrlich). Mais ces cas favorables sont trop rares trop aléatoires et pour qu'ils puissent justifier non seulement les dangers de la réaction générale et locale qui doivent être définitivement abandonnées, mais même les périls plus éloignés des doses petites et répétées entraînant dans les expériencees de Maffucci et de Grancher le marasme et la mort des animaux au bout de plusieurs mois.

Les expériences de M. Koch sont évidemment très intéressantes et permettent d'espérer de guérir la tuberculose. Mais elles doivent être continuées sur les animaux pour aboutir à une méthode moins dangereuse et plus efficace que celle de M. Koch.

V. — BIBLIOGRAPHIE

Pour ne pas trop encombrer cette revue, nous ne donnerons pas en détail toute la littérature, déjà énorme, de la méthode de Koch. Les principaux documents se publient sans interruption dans *Deutsche medicinische Wochenschrift* à partir du n° 46a, 1890; et dans *Berliner Klinische Wochenschrift* à partir du n° 48, 1890. Outre ces sources, sont principalement à citer :

Cuffer, Ferrand et Thibierge. *Bull. méd.*, 7 déc. 1890.
Boinet et Jeannet. *Semaine méd.*, 21 janv. 1891.
Vidal. *Sem. méd.*, 14 janvier 1891.
Besnier et Hallopeau. *Sem. méd.*, 14 février 1891.
Hansemann, Duhring. *Therapeutische Monatshefte*, 20 janvier 1891.
Amann, *Centr. f. Bacter.*, t. IX, n° 1.
Buchner. *Munch. med. Woch.*, 1891, 3.
Browicz. *Centr. f. med. Wiss.*, 1891, 1.

1. On l'a vu chez les phtisiques de Görbersdorf.

Puis des analyses très nombreuses sont publiées dans chaque numéro de *Centr. f. Kl. Med.* et une revue sur « le traitement de la tuberculose des organes internes d'après Koch » a été donnée par KAUFMANN dans *Berl. Kl. Woch.*, 1891, 6, 7 et 8.

Enfin, la bibliographie complète de la méthode de Koch, faite par WÜZRBURG, se trouve dans le *Centr. f. Bact.* à partir du n° 1 du t. IX.

Nos études cliniques sur le traitement de Koch ont été faites dans le service de M. le professeur Straus à l'hôpital Laënnec.

II

SUR LA LÉSION LOCALE
DANS LES MALADIES MICROBIENNES

Par M. N. GAMALEÏA

I

1. BOUCHARD. *Action des produits sécrétés par les microbes pathogènes.* Paris, 1890.

2. BOUCHARD. *Essai d'une théorie de l'infection.* Xe Congrès. Berlin, 1890.

3. CHARRIN et GAMALEÏA. *Vaccination et accoutumance* (*C. R. de la Société de biologie*, 24 mai 1890).

4. CHARRIN et GAMALEÏA. *Sur l'inflammation* (*C. R. de la Soc. de biol.*, 5 juillet 1890).

II

1. BUCHNER. *Sur l'empêchement de l'infection charbonneuse et sur la fièvre aseptique* (*Berliner Klinische Wochenschrift*, 1890, 10).

2. BUCHNER. *Sur les substances pyogènes dans la cellule bactérienne* (*Berl. Klin. Woch.*, 1890, 30).

3. BUCHNER. *Sur les substances produisant le pus dans la cellule bactérienne* (*Centralblatt f. Bacteriologie*, VIII, 11, II).

4. BUCHNER. *Sur l'irritabilité chimique des leucocytes et son rapport à l'inflammation et à la suppuration* (*Berl. kl. Woch.*, 1890, 47).

Les acquisitions récentes et nombreuses dans l'étiologie microbienne des maladies infectieuses ont eu leur retentissement sur la pathologie générale en apportant des idées nouvelles sur la conception des principaux processus morbides.

Ainsi, la réaction inflammatoire dans la lésion locale, qui était considérée autrefois comme un « ens morbi », comme la cause déterminante de toute la maladie, actuellement a une signification pathogénique tout autre, comme on en peut juger par l'enthousiasme universel qui avait accueilli la constatation des effets immédiats de la *lymphe* de Koch.

M. Buchner est un des premiers qui s'élevèrent, il y a dix ans, dans un travail sur le traitement de la tuberculose, contre la vieille conception de la lésion locale, cause du mal. Il l'a considérée, au contraire, comme une réaction salutaire de l'organisme et proposa de l'augmenter dans les cas où elle faisait défaut.

La même idée a été défendue aussi depuis plusieurs années par M. Bouchard.

M. Pasteur montra que les cobayes qui ne succombent pas à l'infection par le choléra des poules, ont pourtant des abcès par suite de l'inoculation de cette maladie, tandis que les lapins, si sujets à celle-ci, n'ont pas de lésion locale, mais une infection générale causée par l'agent pénétrant dans le sang.

Puis, dans une série de travaux publiés sur la pneumonie, la vaccination charbonneuse, la maladie causée par le *vibrion avicide* (que nous avons trouvé et que nous avons appelé *vibrio Metschnikovi*), nous avons développé et démontré cette idée que la lésion locale est d'autant moins prononcée que l'infection générale de l'animal l'est davantage; que, tandis que la généralisation du microbe dans toute l'économie animale se fait d'autant plus facilement que l'animal est moins résistant ou que le microbe est plus virulent, la lésion locale, au contraire, est plus considérable chez les animaux peu susceptibles à l'action du microbe et fait défaut chez les animaux peu résistants.

Par conséquent, l'hypothèse devenait de plus en plus admissible que la lésion locale pourrait servir à protéger l'organisme animal contre l'infection générale par les microbes. Ce n'est là qu'une hypothèse, car il n'existe pas encore d'expériences incontestables établissant nettement le rôle curateur de la lésion locale. Pourtant, un des facteurs de cette lésion locale, à savoir, la diapédèse inflammatoire, a servi de point de départ à plusieurs tentatives (Metschnikoff, Ribbert) pour expliquer l'immunité par l'intervention des leucocytes. Ces hypothèses qui ont attiré spécialement l'attention sur l'étude de la lésion locale, sont actuellement presque universellement abandonnées, car de nombreuses recherches ont établi que la destruction des bactéries et de leurs toxines s'opère par les liquides de l'économie animale et, plus particulièrement au point de vue chimique, que cette destruction n'a rien à voir avec la digestion extra ou intracellulaire.

Il n'en reste pas moins vrai que la destruction des microbes s'accompagne presque toujours d'invasion cellulaire; lorsque au contraire leur pullulation s'effectue sans entrave, le processus est précisément caractérisé par l'absence de réaction locale et partant de diapédèse. Tout en repoussant l'interprétation téléologique de ces faits, il n'en devenait que plus urgent d'en saisir le vrai déterminisme. Cette explication causale a été inaugurée par les travaux cités en tête de cette revue.

I

Pourquoi les leucocytes font-ils défaut dans la lésion locale, chez les animaux sensibles à l'infection? Telle est la question que M. Bouchard [1[1]] chercha à résoudre par des expériences très nombreuses. Il se servait de la méthode suivante. Sous la peau de lapins vaccinés contre la maladie pyocyanique il introduisait des cellules de Ziegler[2] remplies de cultures virulentes du bacille pyocyanique. Tandis qu'un de ces lapins servait de témoin sur lequel on observait sans autre intervention les phénomènes habituels de diapédèse, les autres étaient soumis aux diverses influences qui retardaient ou empêchaient l'émigration cellulaire. De cette manière, l'auteur a pu établir le fait fondamental de l'empêchement de la leucocytose locale par les produits microbiens. Il a vu, notamment, que l'injection aux lapins de cultures stérilisées du bacille pyocyanique avait pour effet constant l'absence plus ou moins complète de leucocytes dans les cellules de Ziegler, tandis que la cellule introduite sous la peau du lapin témoin en contenait un très grand nombre. Ce fait fondamental était interprété par d'autres recherches [3, 4] sorties également du laboratoire de M. Bouchard. On s'était en effet demandé si les produits microbiens empêchent la diapédèse par une action paralysante sur les leucocytes ou bien par une modification des parois vasculaires. On trouva que par l'injection de cultures stérilisées on peut enrayer non seulement la diapédèse, mais aussi l'exsudation plasmatique et même l'hypérémie : bref, toute l'inflammation telle qu'elle peut être produite sur l'oreille du lapin par l'application d'huile de croton ou d'eau chaude. On a reconnu aussi que cet empêchement de l'inflammation ne se produisait pas par une action exercée sur l'exsudat déjà formé, mais par une entrave apportée à l'hypérémie inflammatoire; en outre, cette absence de la congestion était due, non pas à l'excitation du sympathique, mais probablement à la paralysie des vaso-moteurs.

M. Bouchard a trouvé beaucoup d'autres facteurs qui entravent la diapédèse. Ce résultat est produit en général par toutes les influences qui favorisent l'infection. L'auteur en conclut qu'il y a connexion causale entre ces deux phénomènes, que c'est en empêchant la diapédèse que ces facteurs favorisent l'infection. Cette conclusion ne nous paraît pourtant pas légitime et cela précisément à cause du fait, trouvé par M. Bouchard, de l'empêchement de la diapédèse par les produits microbiens. En vertu de ce principe, les actions favorisant l'infection, en permettant aux microbes de se multiplier et de former des toxines

1. Voir aussi ces *Archives*, 1890, p. 582.
2. Deux lamelles couvre-objets collées par de la cire aux quatre coins et laissant un espace capillaire entre elles.

doivent toujours entraver la diapédèse secondairement, par l'action de ces dernières. Afin de résoudre expérimentalement ce problème, nous avons étudié avec M. Charrin l'action de la papaïne (une des substances qui favorisent l'infection) sur l'inflammation produite par l'huile de croton sur l'oreille du lapin. Nous avons constaté que la papaïne n'a pas d'action empêchante sur cette inflammation non microbienne. Puis, nous avons répété la même expérience, mais avec une légère modification. Nous avons frotté avec de l'huile de croton l'oreille droite de deux lapins vaccinés contre le bacille pyocyanique et nous avons introduit à chacun sous la peau une cellule de Ziegler avec une culture vivante du bacille pyocyanique. Puis à l'un d'eux on injecta de la papaïne dans le sang. Le résultat fut que, tandis que chez le lapin sans papaïne la diapédèse dans les cellules de Ziegler fut très abondante et que l'inflammation exsudative de l'oreille se développa, le lapin à la papaïne, au contraire, n'avait pas de leucocytes dans la cellule de Ziegler et son oreille ne s'enflamma pas malgré la friction avec l'huile de croton. Et comme la papaïne ne pouvait pas, comme nous l'avons vu précédemment, produire par elle seule ce double résultat, il en faut conclure qu'elle a agi sur les microbes en leur permettant de se développer et de fabriquer les toxines qui ont entravé la diapédèse et l'inflammation (*exp. inéd.*). D'où cette conclusion qui semble s'imposer : à savoir, que ces substances favorisant l'infection entravent la diapédèse, parce qu'elles permettent aux microbes de se développer et non pas, inversement, qu'elles favorisent la pullulation des microbes en empêchant l'arrivée des leucocytes. En laissant de côté ce point de détail, qui ne présente d'intérêt qu'à cause de l'argument que M. Bouchard y a puisé en faveur de la doctrine phagocytaire ou cellulaire de l'immunité, il n'en reste pas moins établi que les recherches de M. Bouchard et de son laboratoire ont beaucoup contribué à élucider une question importante de pathologie générale. Ces recherches ont montré pourquoi l'inflammation et surtout la diapédèse n'ont pas lieu, au niveau de la lésion locale, chez les animaux peu résistants, subissant l'infection.

II

Il restait à éclairer l'autre face du problème : pourquoi les leucocytes arrivent-ils au niveau de la lésion chez les animaux réfractaires ? C'est à M. Buchner qu'on doit les remarquables travaux qui ont éclairé cette question.

Déjà Leber et Massart et Bordet ont montré que les leucocytes étaient attirés par certaines substances chimiques et, notamment, par des cultures stérilisées des microbes[1].

1. Pasteur avant eux, en 1878, avait provoqué la suppuration par les cultures sterilisées de son « microbe générateur de pus ».

Mais, comme nous venons de le voir, les mêmes cultures stérilisées contiennent des toxines qui, en supprimant la congestion, empêchent l'immigration leucocytaire. Et on arrivait à ce résultat que les mêmes cultures stérilisées, à petites doses, provoquaient la leucocytose (étaient douées, comme on dit, de la chémiotaxie positive), tandis qu'elles l'empêchaient par des doses fortes (chémiotaxie négative des auteurs) M. Buchner expliqua ce résultat en découvrant les substances qui attirent les leucocytes. Il montra que ce pouvoir appartient au corps même des bactéries et plus particulièrement à la protéine qui le constitue. Ainsi, par exemple, en neutralisant cette substance par une matière colorante, c'est-à-dire en colorant les cadavres des bactéries par le violet de méthyle, l'auteur a constaté qu'ils ne provoquaient plus la suppuration. M. Buchner a pu extraire cette protéine des cadavres des bactéries en les faisant digérer avec une solution de potasse caustique à 5 p. 1000 (méthode de Nencki pour la mycoprotéine).

La substance extraite est une matière albuminoïde appartenant à la classe des caséines (alcalialbumines ou protéines). Elle se dissout dans l'eau, les acides concentrés, dans les alcalis dilués, d'où elle est *précipitée par les acides dilués*, elle supporte sans décomposition la chaleur élevée et prolongée. Elle donne les réactions de Millon, *xanthoprotéique*, du biuret, et la coloration violette avec l'acide acétique glacial et sulfurique concentré. Elle n'est pas précipitable par la chaleur ni par le chlorure de sodium concentré. Elle est précipitée par le *sulfate de magnésie*, le sulfate de cuivre, le chlorure de platine, le chlorure d'or, les sels de plomb, l'acide picrique, l'acide tartrique, et par l'*alcool absolu*. Elle se distingue de la mycoprotéine de Nencki (isolée des « bactéries de putréfaction ») par les réactions que nous avons soulilignées et par la non-précipitation par le sublimé. Elle se rapproche beaucoup de l'anthraxprotéine, préparée par Nencki et Dyrmont, avec des spores charbonneuses.

M. Buchner a isolé sa protéine du bacille de Friedländer, du bacille pyocyanique (qui en est le plus riche parmi toutes les bactéries que l'auteur avait étudiées, et qui en donne 19,3 p. 100), du *staphylococcus pyogenes aureus*, du bacille typhique, du *bacillus subtilis*, du *bacillus acidi lactici* et du bacille rouge des pommes de terre. Il ne l'a pas trouvée dans les cadavres de *bacillus prodigiosus*.

Cette protéine jouit de propriétés manifestes de chémiotaxie positive : son introduction sous la peau des lapins dans des tubes capillaires attire des quantités considérables de leucocytes[1]. Injectée à l'homme (Buchner lui-même et ses collaborateurs), elle provoque un érysipèle avec lymphangite et un léger mouvement fébrile. Injectée dans le sang des lapins elle provoque une leucocytose générale. Tout différents sont les résultats que M. Buchner avait obtenus avec les pro-

1. Introduite sous la peau des animaux avec la seringue, elle s'absorbe très vite et ne donne pas lieu à la suppuration.

duits de décomposition des bactéries : ammoniaque, ses sels avec les acides valérianique et butyrique, triméthyl-ammoniaque, leucine, tyrosine, glycocol, urée. Toutes ces substances étaient indifférentes ou repoussaient les leucocytes, comme les toxines, ou bien n'avaient qu'une force attractive insignifiante.

L'auteur a étudié aussi les protéines ou caséines végétales. La glutencaséine et la légumine attirent très puissamment les leucocytes, tandis que l'amidon, par exemple, n'a aucune action dans ce sens.

Ces résultats ont naturellement conduit l'auteur à l'étude des protéines du corps animal. Cette étude lui a montré qu'en effet les alcali-albumines préparées avec les muscles, les poumons, les reins et surtout le foie de lapins avaient une puissance attractive très grande pour les leucocytes. Les protéines du sang et du jaune d'œuf avaient une action analogue, tandis que celles qui étaient extraites de la fibrine et du blanc d'œuf étaient indifférentes. La pepsine était aussi indifférente, tandis que l'hémialbumose avait une légère action attractive.

Ces résultats qui établissent que les premiers stades de décomposition des tissus animaux exercent une attraction sur les leucocytes, ont une portée théorique considérable.

Ils nous expliquent, premièrement, pourquoi les tissus en voie de dégénérescence, de nécrose ou d'atrophie deviennent la proie des leucocytes qui les envahissent et s'en emparent, comme on l'avait établi depuis longtemps.

Deuxièmement, ils expliquent aussi l'action pyogène des substances telles que la triméthylamine, la térébenthine, le sublimé, la cadavérine? qui n'attirent pas les leucocytes directement, mais qui peuvent en détruisant les tissus mettre en liberté leurs protéines et provoquer ainsi, indirectement, la leucocytose.

C'est dans la même direction enfin qu'il faudrait, selon nous, chercher l'explication de la suppuration microbienne. Les bactéries pyogènes produisent probablement une enzyme qui dédouble les tissus et en dégage les protéines qui exercent l'attraction sur les leucocytes. Mais nous ne faisons qu'effleurer ces conséquences des recherches remarquables de Buchner.

Sur ce point spécial qui nous occupe, le rôle des leucocytes dans la lésion locale, les recherches de Buchner sont extrêmement instructives. Elles nous montrent, en effet, que les leucocytes sont attirés non pas par les bactéries elles-mêmes ou par les produits de leur vie et de leur multiplication, mais par leurs cadavres et les substances qui s'en dégagent.

Dans le cours de l'infection, par conséquent, les leucocytes n'entrent en scène que tardivement quand les bactéries sont en partie tuées et décomposées de manière à laisser échapper leurs protéines.

Il s'ensuit, et sur ce point les conclusions que nous tirons du travail de Buchner sont conformes aux résultats obtenus par la plupart

de ceux qui se sont occupés de l'immunité, il s'ensuit que le rôle des leucocytes n'est que secondaire dans la résistance des animaux aux microbes. Les leucocytes ne sont que des « balayeurs » du corps, qui viennent enlever les cadavres. Quant au mécanisme par lequel s'opère la destruction des microbes et l'extraction des protéines de leurs cadavres, nous n'avons pas besoin d'y insister. C'est l'action bactéricide des humeurs, mise en évidence et hors de doute par les nombreuses recherches de plusieurs savants et surtout par le beau travail de M. Buchner lui-même.

III

Si nous comparons maintenant les deux solutions données par M. Bouchard et par M. Buchner qui ont opéré avec des méthodes différentes et sur des questions en apparence étrangères l'une à l'autre, nous constatons une concordance absolue.

D'un côté, nous voyons (Bouchard) que les leucocytes sont repoussés par les produits de la vie des microbes, par leurs toxines; d'un autre côté, on nous dit (Buchner) que les leucocytes sont attirés par les produits de décomposition des microbes, par leurs cadavres. Les leucocytes n'arrivent pas quand les bactéries sont virulentes, et quand les leucocytes arrivent, les microbes sont décomposés : telles sont, en substance, les principales conclusions de cette revue. Dans des circonstances spéciales, on pourra relever des exceptions apparentes ou réelles. Ainsi, par exemple, les leucocytes peuvent contribuer à la dissémination des microbes, comme le veut M. Koch pour la tuberculose, ou tout récemment M. Fischel pour les spores charbonneuses.

Les leucocytes peuvent aussi, en enveloppant les microbes atténués, les préserver ainsi du pouvoir bactéricide du sérum, comme il paraît résulter des recherches de M. Physalix.

Il n'en reste pas moins établi, pour le point de vue général du rôle des leucocytes dans la lésion locale, que leur intervention n'est qu'un épiphénomène dans la guérison. Ils sont précédés par la destruction des toxines microbiennes qui les empêcheraient d'intervenir, et par l'issue, hors des cadavres des microbes, de la protéine qui les attire. La lésion locale, c'est-à-dire l'inflammation, s'installe chez les animaux résistants aux microbes, précisément parce que ces animaux sont résistants, et parce que leurs humeurs possèdent un pouvoir antiseptique et antitoxique suffisant pour détruire à la fois et les bactéries et leurs toxines.

Le rôle des leucocytes ainsi précisé, il reste encore à rechercher si les autres éléments de la réaction locale, l'hypérémie et l'exsudation séreuse ou fibrineuse, jouent un rôle curatif dans l'infection, par exemple en exaltant les actions microbicides. Mais les documents expérimentaux précis manquent encore pour aborder utilement cette question.

III

RÉCENTES PUBLICATIONS

SUR LA

PARALYSIE GLOSSO-LABIÉE CÉRÉBRALE

(*pseudo-bulbaire*)

ET SUR LES CENTRES CÉRÉBRAUX LARYNGÉ ET RESPIRATOIRE

Par M. R. LÉPINE

LERESCHE. — *Étude sur la paralysie glosso-labiée cérébrale* (*thèse de Paris*, 1890).

E. MUNZER. — *Ein Beitrag zür Lehre von der Pseudobulbär Paralyse* (Contribution à la connaissance de la paralysie pseudo-bulbaire) (*Prager, med. Wochensch.*, 1890, nos 29 et 30).

BROSSET. — *Paralysie pseudo-bulbaire d'origine cérébelleuse* (*Lyon médical*, 1890, avril, p. 557).

SEMON et V. HORSLEY. — *British med. Journal* du 21 déc. 1889, note reproduite avec notes en langue allemande, in *Internationales Centralblatt für Laryngologie, Rhinologie, etc.*, febr. 1890, n° 8.

J. GAREL. *Du centre cortical moteur laryngé et du trajet intra-cérébral des fibres qui en émanent* (*Annales des maladies de l'oreille et du larynx*, 1890, n° 4).

SEMON et V. HORSLEY. — Même sujet (*Id.*, n° 5).

GAREL et DOR. — Même sujet (*Id.*, *ibid.*).

KRAUSE. — *Ueber die centrale motorische Innervation des Kehlkopfes* (*Berl. kl. Woch.*, 1890, p. 81).

SEMON et V. HORSLEY. — *Erwiderung auf vorstehenden Aufsatz* (*Id.*, *id.*, p. 82).

KRAUSE. — Même sujet (*Id.*, p. 110).

SEMON et V. HORSLEY. — *Ein Schlusswort* (*Id.*, p. 155).

KRAUSE. — *Zur Frage des Localisation des Kehlkopfes an der Grosshirnrinde* (*Id.*, p. 566).

T. Semon et Horsley. — *On the relations of the larynx to the motor nervons system* (*Deutsche med. Woch.*, 1890, n° 31).

Les mêmes. — *An experimental Investigation of the central motor Innervation of the larynx* (*Philosophical transactions of the Royal Society*, 1890).

Munk. — *Ueber die Functionen der Grosshirnrinde* (*Gesammelte Abhandlungen*. 2e édition. Berlin, 1890, p. 164 et p. 175 et suivantes.

Rossbach. — *Beitrag zur Lokalisation der corticalen Stimmcentrums beim Menschen* (Contribution à la localisation du centre cortical laryngé chez l'homme) (*Deutsches Archiv für kl. Med.* Bd. XLVI, 1890).

S. Preobraschensky. — *Ueber Athmungscentren in der Hirnrinde* (*Wiener kl. Wochenschrift*, 1890, n° 41).

§ I.

Depuis l'époque déjà éloignée où M. Joffroy soupçonnait l'existence de la paralysie glosso-labiée cérébrale[1], et celle un peu plus récente où j'établissais sa réalité, grâce surtout à deux observations qu'avaient bien voulu en communiquer M. Charcot et M. Oulmont[2], nos connaissances sur cette intéressante affection ont notablement progressé[3]. Je n'en veux pour preuve que la petite monographie que lui consacre M. W. Leresche. On y trouvera résumées les observations déjà connues sur lesquelles est fondée son histoire anatomique et clinique et deux observations nouvelles, avec autopsie, dues à M. Déjerine (obs. XXIII et XXIV). Ces deux observations sont très complètes. La première est celle d'un homme de 60 ans, ayant eu une attaque suivie d'un hémiplégie gauche, avec parésie de la branche supérieure du facial et paralysie des lèvres, de la langue et du voile du palais, surtout à gauche, troubles de la déglutition et de l'articulation de la parole. A l'autopsie, dans l'hémisphère droit, lésion du segment externe du noyau lenticulaire au niveau de la coupe frontale et dans l'hémisphère gauche, foyer analogue, mais au niveau de la coupe pariétale. Bulbe et protubérance sains.

Dans la deuxième observation de M. Déjerine (obs. XXIV), il s'agit d'un homme de 65 ans, saturnin ayant eu en 1885 une attaque et, depuis lors, une difficulté de la parole et une augmentation de la faiblesse existant antérieurement. L'année de sa mort, il avait la parole nasonnée et mal articulée, une paralysie de la branche inférieure du facial droit, de la langue et du voile du palais, de la salivation, des troubles de la déglutition et de la raideur générale ; à l'autopsie,

1. *Gazette méd. de Paris*, 1872, n° 44.
2. *Revue mensuelle*, Déc. 1877.
3. Voir surtout : Kirchoff, *Cerebrale Glosso.-ph.-lab. Paralyse mit einseiliger Herd* (*Archiv. für Psych.* Bd. XI, et *Revue mensuelle*, 1881, p, 698). — Berger (*Breslauer Zeitschrift*, 1884). — Oppenheim et Siemerling (*Charité-Annalen*, Bd. XII, 1887).

il existait un kyste dans le segment externe du noyau lenticulaire de l'hémisphère gauche, et à droite des lésions dans le même noyau.

Au point de vue des symptômes, dans les deux observations qui précèdent, M. Déjerine a noté la diminution du réflexe pharyngien, déjà signalée dans une de nos observations.

Au point de vue anatomique, M. Leresche, qui paraît à cet égard reproduire les idées de M. Déjerine, insiste sur la lésion du corps strié qui a été trouvée dans quelques observations de paralysie glosso-labiée cérébrale et se demande si le corps strié agit comme un centre régulateur des mouvements de l'articulation de la parole. A l'appui de cette hypothèse, il rappelle que l'embryogénie a montré que le noyau caudé et le segment externe du noyau lenticulaire ont la même origine que l'écorce cérébrale, qu'ils présentent la même constitution histologique que cette dernière, et que, d'après Meynert et Wernicke, de ces noyaux partent des fibres nerveuses qui, après avoir traversé les segments internes du noyau lenticulaire, gagnent l'étage inférieur du pédoncule, où elles se placent entre le faisceau pyramidal et le *locus niger* de Sœmmering. « Ce faisceau de fibres a été suivi jusque dans la protubérance; s'il était démontré qu'il se rend aux noyaux des nerfs bulbaires, l'explication de la paralysie glosso-labiée cérébrale serait facile. »

A la vérité, continue M. Leresche, il existe des cas de paralysie glosso-labiée cérébrale avec lésions purement corticales; mais, d'après lui, le syndrome glosso-labié ne serait pas si net dans ces cas. Toutefois, il est admissible que les lésions du corps strié n'agissent qu'en détruisant des fibres parties de l'écorce. « D'après Huguenin, de telles fibres transmettant des impulsions motrices volontaires par la branche supérieure du facial passeraient par le noyau lenticulaire et l'anse de ce noyau; il est très possible que d'autres fibres, partant également de l'écorce et se rendant au bulbe traversent aussi le noyau lenticulaire. »

On voit l'intérêt que présente l'étude très minutieuse de la localisation des lésions cérébrales qui produisent des symptômes de paralysie glosso-labiée.

Le cas publié par M. Munzer ne pourra servir, vu l'étendue de la lésion, à une localisation très précise; mais il est important à un autre point de vue. En voici le résumé :

Femme de 43 ans, atteinte en 1888 d'un hémiplégie gauche qui ne tarda pas à s'amender. Six semaines plus tard on constatait, outre la faiblesse du côté gauche, de la toux et de l'enrouement, et, à l'examen laryngoscopique, une immobilité de la corde vocale gauche en *abduction;* pas d'autres troubles moteurs du larynx, mais de petites excroissances au-dessous des cordes vocales. Amélioration par le traitement ioduré. Dans le cours des mois suivants apparurent divers symptômes paralytiques du côté de la face qui cédèrent au traitement antisyphilitique.

En août 1889 la malade éprouve de la difficulté à articuler et à avaler;

la langue n'était pas atrophiée; elle est tirée droite hors de la bouche et ne présente pas de mouvements fibrillaires. A l'examen laryngoscopique on voit les deux cordes en position cadavérique; le voile du palais est immobile et n'a pas de réflexes. La parésie du membre supérieur gauche augmente et la malade meurt avec de la fièvre et de la diarrhée.

Autopsie. — Pie-mère à peine épaissie : à l'extrémité de la 1re circonvolution (supérieure) frontale droite et à la réunion des deux circonvolutions frontales inférieure à droite existe une gomme de la grosseur d'un pois, qui a envahi la moitié de l'épaisseur de la substance grise. De plus, dans l'hémisphère droit on trouve un foyer de ramollissement occupant la partie externe du noyau lenticulaire et dans la tête du noyau caudé gauche deux ramollissements, chacun du volume d'une amande.

La moelle allongée, à l'examen macroscopique et microscopique, paraît tout à fait saine. L'examen a été fait par M. Munzer et aussi par le professeur Chiari, qui a trouvé tous les noyaux en parfait état.

On voit que dans cette observation l'examen microscopique du bulbe a révélé son intégrité. C'est donc un cas bien authentique de paralysie glosso-labiée *cérébrale* et échappant par conséquent aux critiques que MM. Oppenheim et Siemerling ont adressées à quelques observations antérieures [1].

Le cas de M. Munzer présente encore un intérêt particulier à cause de l'intensité des symptômes de paralysie laryngée. On sait qu'habituellement ceux-ci sont si peu prononcés que M. Nothnagel a pu dire que l'*aphonie* et les troubles respiratoires manquent d'habitude dans la pseudo-paralysie et qu'ainsi l'existence de ces symptômes dans un cas douteux plaide en faveur de la vraie paralysie bulbaire.

Cette observation pourrait donc servir, s'il en était besoin, à prouver l'existence d'un centre *cérébral laryngé*, que de nombreux faits cliniques avaient déjà rendue probable, avant les récentes et importantes recherches des physiologistes.

§ II.

C'est, je pense, Andral qui, sinon le premier, au moins un des premiers, nota, dans un certain nombre de cas d'hémorrhagie siégeant dans un des hémisphères cérébraux, « l'existence d'une aphonie com-

1. Si l'existence de la paralysie glosso-labiée cérébrale est maintenant établie d'une manière certaine, il n'en est pas ainsi de la paralysie glosso-labiée *cérébelleuse*, dont il n'existe pas jusqu'ici d'observation parfaitement probante. M. Brosset en a publié récemment un cas recueilli dans le service d'un médecin d'ailleurs fort expérimenté, le docteur Clément. Malheureusement dans ce cas l'examen microscopique du bulbe qui était annoncé ne paraît pas avoir été fait. Le malade âgé de 60 ans portait difficilement la pointe de la langue d'un côté ou de l'autre et ne pouvait la tirer hors de l'arcade dentaire; il ne prononçait que des mots mal articulés. A l'autopsie on a trouvé le cervelet atrophié, pesant seulement 115 grammes.

plète subitement survenue », que l'on a attribuée, dit-il, à une paralysie des muscles intrinsèques du larynx[1]. Durand-Fardel fit la même contatation pour le ramollissement du cerveau : « Quelquefois les malades, dit-il, semblent avoir perdu non seulement la faculté d'articuler, *mais encore celle de proférer même un son*[2]. »

Vers la même époque Magnus remarquait également, chez la malade célèbre dont il a publié l'histoire « qu'elle n'était pas complètement aphone, attendu qu'elle poussait des sons (inarticulés), mais qu'il lui était impossible d'en élever ou d'en abaisser la tonalité[3] ».

Évidemment les mouvements de la glotte n'étaient pas indemnes chez cette malade.

Chez une femme de 65 ans, aliénée, A. Foville a noté les particularités suivantes : « Si on l'interroge, sa physionomie s'anime, elle se prépare à répondre, *sa langue s'agite, mais la voix ne sort pas;* c'est à peine si l'on entend un léger grognement. Au bout d'un instant la malade, consciente de son incapacité, *entendant son silence*, si l'on peut s'exprimer ainsi, cherche à répondre par des signes de la main. »

A l'autopsie l'hémisphère droit est sain; le gauche est le siège à sa partie centrale d'un ramollissement blanc pulpeux ayant produit une dépression profonde de 8 centimètres de longueur sur 3 et demi de largeur, ayant pour limite inférieure la scissure de Sylvius, pour limite supérieure une ligne courbe parallèle au bord supérieur de l'hémisphère et distante de 3 centimètres[4]. Bien que l'intégrité du bulbe n'ait pas été constatée au microscope, l'observation précédente paraît bien un cas de paralysie laryngée cérébrale[5].

Gibb, cité par M. v. Ziemssen, admet que la paralysie unilatérale de la glotte, constatable par le laryngoscope, n'est pas rare dans les hémiplégies apoplectiques récentes, et le professeur Gerhardt paraît exprimer un opinion assez analogue. Dans un excellent mémoire sur les paralysies de la glotte[6] il fait la remarque importante que les lésions des hémisphères n'amènent que fort rarement des paralysies laryngées susceptibles d'altérer la voix. A l'appui de cette proposition il rapporte deux observations (sans autopsie) de malades hémiplégiques où l'exa-

1. *Clinique médicale*, tome V, 3e édition, p. 362. Cette indication est de M. Gerhardt (*Virch. Arch.*, Bd 27).

2. *Traité du ramollissement*, p. 147, indication donnée par M. Lannois (*Revue de méd.*, 1885).

3. C'est le premier cas connu de paralysie glosso-labiée *cérébrale*; je l'ai relaté dans la *Revue mensuelle*, 1877, p. 917.

4. *Gazette hebdom.*, 1863, p. 786.

5. Il en est probablement de même du cas publié par M. Luys et que rapporte M. Lannois (*loc. cit.*, p. 697). Malheureusement il existait deux petits foyers de ramollissement dans la protubérance. Ces foyers étaient, à la vérité, très limités, mais leur présence peut inspirer des doutes sur l'intégrité du bulbe. Cette observation n'est donc pas suffisamment probante.

6. *Virchow's Archiv*, Bd 27, p. 68 et 296, 1863.

men laryngoscopique révélait une paralysie d'une des cordes, sans qu'il existât un trouble vocal sérieux.

Il y a peut-être un peu d'exagération dans l'assertion du professeur Gerhardt, et je ne crois pas qu'on puisse dire que la paralysie d'une corde laisse fréquemment la voix intacte. En fait, dans sa troisième observation il existait un enrouement bien prononcé [1], et à ce dernier cas on peut ajouter les trois suivants rapportés par M. Lannois : un de Lewin, un de Bryrm Delavan, et un troisième de la clinique de M. Charcot, avec examen laryngologique par le docteur Cartaz [2]. Dans le cas de Lewin il y avait aphonie; dans le second la voix était aigre et cassée.

Aucun des faits précédents ne peut servir à la localisation du centre laryngé et du trajet intra-cérébral des fibres partant de ce centre. Aussi les deux observations publiées par M. le docteur Garel, médecin des hôpitaux de Lyon, ont-elles une valeur considérable :

Dans la première il s'agit d'une femme de 72 ans frappée d'apoplexie avec perte de connaissance; hémiplégie droite (avec paralysie de la face); aphasie; la malade comprend, mais ne répond que par grognements. Sensibilité intacte. Trois jours après l'attaque, mouvements épileptoïdes du pouce et des autres doigts; cinq jours après l'attaque on pratique l'examen laryngoscopique et on trouve que la corde vocale *gauche* est en position cadavérique. Le même état a été constaté dix jours plus tard. Mort au bout de quelques jours, après une nouvelle attaque.

Autopsie. — Athérome des artères cérébrales. L'hémisphère *gauche* présente des foyers de ramollissement sur la frontale ascendante : 1° vers le pied de la circonvolution de Broca; 2° vers la 2e frontale et sur le tiers moyen de la pariétale ascendante.

Sur l'hémisphère *droit* (côté opposé à la paralysie de la corde vocale) on trouve que la partie inférieure de la frontale ascendante adhère un peu aux méninges, qui, enlevées, laissent un espace dépoli, jaunâtre, figuré sur le schéma par les hachures C. De plus, en avant, sur le pied de la 3e circonvolution frontale, on trouve deux points, A et B, de ramollissement rouge. Ces diverses lésions n'intéressent pas la substance blanche sous-jacente, sauf la lésion B, à un degré minime d'ailleurs.

Pas de lésion laryngée.

Dans la seconde observation de M. Garel il existait une *petite embolie cérébrale localisée dans le corps strié et intéressant la capsule interne :*

Homme de 35 ans, entré à l'hôpital pour une endocardite. Deux jours après son admission on constate de la raucité de la voix; à l'examen laryngoscopique on trouve une paralysie complète de la corde vocale gauche, *qui est en position cadavérique*, un peu éloignée de la ligne médiane, avec un bord libre légèrement concave. La corde vocale droite

1. Cité par Rossbach, *loc. cit.*, p. 142.
2. *Revue de médecine*, 1885, pp. 698-699.

est absolument saine. La mobilité du voile du palais et de la langue est normale ; il en est de même de celle des membres.

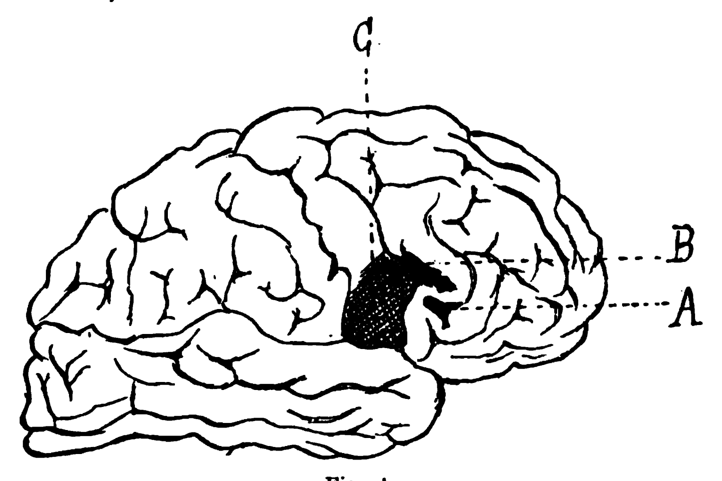


Fig. 1.
Face externe de l'hémisphère droit dans l'observation I de M. Garel.
A et B ramollissement rouge.
C, plaque de ramollissement très superficiel.

Mort quelques jours plus tard sans que l'état se soit modifié.

Autopsie. — L'encéphale ne présente rien à l'extérieur. On pratique des coupes ; mais, au lieu de les faire selon la méthode de Pitres, on les pratique presque perpendiculairement : ainsi la section de l'hémisphère droit a été faite de telle sorte qu'elle passe en haut au niveau de la deuxième coupe *pédiculo-frontale*, pour se terminer en bas au niveau de la coupe de la *pariétale* du même auteur.



Fig. 2.
Obs. II de M. Garel, section transversale de l'hémisphère droit.
La lésion est figurée en noir.

Sur cette section on trouve un petit foyer de ramollissement rougeâtre, récent, gros comme un pois à sa partie supérieure et se terminant en pointe en bas. La longueur totale du foyer peut être évaluée à 15 millimètres environ de haut en bas. Il siège à la partie supéro-interne du noyau lenticulaire, et empiète de 1 à 2 millimètres sur la partie externe de la capsule interne, dans la moitié supérieure de la lésion, La figure 2 montre la coupe verticale, ainsi

qu'il a été expliqué plus haut; la figure 3, la coupe de Flechsig. Sur l'une et l'autre la lésion est figurée en noir.

Se fondant sur l'autopsie ci-dessus rapportée, M. Garel admet que les fibres portant au bulbe l'innervation cérébrale destinée au larynx se trouvent à la partie externe du genou de la capsule interne.

Vu la rareté relative des paralysies laryngées dans le cas de lésion cérébrale unilatérale, il est évident qu'un seul des hémisphères suffit habituellement à l'innervation des deux moitiés de la glotte. Aussi comprend-on mal l'existence d'une paralysie unilatérale dans les deux observations de M. Garel. MM. Semon et Horsley ont aussi fait remarquer que l'immobilité *absolue* de la corde paralysée, c'est-à-dire l'absence de mouvements *respiratoires* de cette corde signalée dans la seconde observation de M. Garel, est d'une interprétation bien difficile. Sans doute; mais des difficultés de détail ne sauraient enlever leur valeur positive aux deux faits relevés ci-dessus.

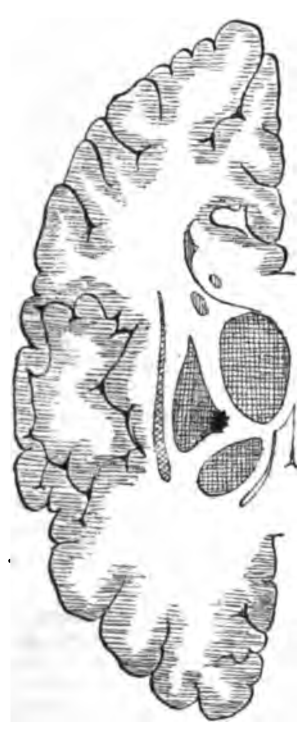


Fig. 3.
Obs. II de M. Garel. Coupe de Flechsig (horizontale) de l'hémisphère droit. La lésion est figurée en noir.

Tout récemment M. le professeur Rossbach vient de publier un nouveau cas de paralysie cérébrale laryngée. Le voici en abrégé :

Femme de 56 ans; paralysie des quatre membres. Le bras droit et le membre inférieur gauche moins complètement affectés; paralysie faciale gauche et de la moitié gauche de la langue avec atrophie et tremblement fibrillaire; difficulté de la déglutition; parole lente et embarrassée; paralysie complète de la corde vocale gauche qui est en position cadavérique; raideur de la nuque, exagération des réflexes patellaires, incontinence d'urine; anesthésie des membres et du tronc.

Autopsie. — *Moelle :* A la hauteur des 5e et 7e nerfs cervicaux il existe une tumeur accolée au cordon antéro-latéral gauche et ayant amené un ramollissement du segment correspondant de la moelle.

Cerveau : A droite, ramollissement (plaque jaune) de l'*insula*, s'étendant sur l'operculum, sur la région où s'infléchissent les deux circonvolutions centrales et sur la partie inférieure du lobe pariétal.

L'auteur rapporte à la lésion de l'*insula* la paralysie laryngée. Cette

assertion n'est pas à l'abri de toute contestation, vu la multiplicité des lésions cérébrales et médullaires. Aussi, malgré l'estime toute particulière que nous avons pour tout ce qui vient de la plume de M. Rossbach, éprouvons-nous beaucoup de répugnance à accepter que l'insula soit un centre laryngé.

En somme, les faits cliniques ne sont pas encore assez nombreux pour que toute discussion soit aujourd'hui close sur la localisation exacte du centre laryngé chez l'homme. Chez l'animal, la question paraît plus avancée grâce aux recherches expérimentales de Krause[1], confirmées par Semon et Horsley, et plus récemment par Mott[2]. D'après ces auteurs il existe un centre bien distinct à la partie antérieure du cerveau du chien pour la fonction phonatrice du larynx. Ce centre a une action bilatérale. Masini, chez le chien, par des excitations faibles, aurait constaté tout d'abord des mouvements dans la corde du côté opposé, puis des mouvements plus faibles dans la corde correspondante[3]. Il est le seul qui ait obtenu de tels résultats[4].

§ III.

S'il est vrai, comme on l'admet généralement, que tous les mouvements sous la dépendance de la volonté soient représentés dans l'écorce, celle-ci doit exercer quelque action sur les mouvements respiratoires

1. Les expériences de M. Krause, faites sur la direction du professeur Munk, ont été brièvement publiées en 1883, et *in extenso* dans l'*Archiv* de His et Dubois-Reymond (partie physiolog.), 1884, p. 203. Elles avaient été précédées de quelques tentatives de M. Duret. On les trouvera exposées dans la Revue de M. Lannois (*Revue de médecine* 1885, p. 694).
2. *British med. Journal*, 1890.
3. *Archivi italiani di Laryngologia*, Napoli, april 1888.
4. Pendant le tirage de cette feuille j'ai connaissance, grâce à l'obligeance de M. Déjerine, d'une communication qu'il a faite à la Société de biologie dans la séance du 28 février et qui sera publiée la semaine prochaine dans le *Bulletin* de la Société. Il s'agit de deux *aphasiques moteurs avec paralysie complète de la corde vocale droite* constatée au laryngoscope, et sans paralysie de la langue. *A l'autopsie*, intégrité complète de la substance corticale dans les deux cas. Dans le premier, lésion sous-corticale (foyer de ramollissement) double, un foyer dans la substance blanche sous-jacente au tiers postérieur de la circonvolution de Broca, et un autre foyer coupant la substance blanche sous-jacente à l'extrémité tout à fait inférieure de la frontale ascendante. Intégrité du bulbe à l'œil nu et au microscope. Dans le deuxième cas, intégrité, comme dans le premier, de la substance corticale de la circonvolution de Broca et de l'insula. Foyer de ramollissement sous-cortical, coupant le pied de la circonvolution de Broca, ainsi que l'extrémité tout à fait inférieure du pied de la frontale ascendante.

Ces deux observations avec autopsie montrent que le centre des nerfs intrinsèques du larynx, siège au niveau à l'extrémité inférieure de la frontale ascendante, conformément aux récentes expériences de Horsley et Beevor sur le singe. Enfin, dans les cas rapportés par M. Déjerine, *les muscles phonateurs* étaient seuls atteints, car il n'y avait pas de dyspnée inspiratoire, le fait est conforme à ce qu'ont noté les auteurs précédents, qui font remarquer, en effet, que les *muscles respiratoires* du larynx n'ont pas de centre cérébral, car leurs fonctions sont des fonctions *organiques*.

volontaires[1]. Malheureusement il n'existe pas à, notre connaissance, de faits cliniques suffisamment précis. Cela tient sans doute à ce que, comme pour le larynx, l'action de chaque hémisphère est bilatérale. Il faut donc, si cette explication est vraie, pour amener un trouble respiratoire, par défaut d'innervation, que le « centre respiratoire » soit lésé dans chaque hémisphère. En fait, j'ai récemment observé un malade hémiplégique qui était dans l'impossibilité presque absolue de parler à haute voix, « faute de souffle », disait-il, et qui en effet ne pouvait faire une expiration un peu énergique. A l'autopsie, j'ai trouvé un ramollissement dans la capsule interne *de chaque côté*, et dont voici la situation exacte : sur une coupe transversale passant par l'extrémité postérieure du noyau caudé, il siégeait dans la capsule interne au-dessus et en dehors du *putamen*[2].

Mais s'il faut, pour agir par défaut, une lésion bilatérale, une excitation unilatérale suffit pour amener des troubles respiratoires. C'est ce que démontre l'expérimentation. On trouvera l'exposé des travaux antérieurs à 1887, dans l'excellent ouvrage de M. François Frank[3]. En 1888, M. Unverricht a décrit sur la partie médiane du cerveau du chien deux centres dont l'excitation produit, l'un l'expiration et l'autre l'inspiration. Tout récemment M. Preobraschensky a confirmé l'existence des deux centres de M. Unverricht[4]. Toutefois je ne peux m'empêcher de rappeler que d'après M. François Frank, dont l'autorité est si grande dans cette question, il n'y a pas de points corticaux dissociables pour les mouvements de la respiration et du larynx. Ainsi les excitations de la zone motrice, quel que soit le point excité, provoqueraient, quand elles ont une durée d'application et une intensité suffisantes, des modifications dans les mouvements respiratoires, consistant en changements de fréquence, d'amplitude, et en une tendance vers l'état d'inspiration ou d'expiration[5]. Mais l'excitation électrique est un moyen de recherches relativement grossier, et en supposant que les expérimentateurs précités se soient trompés, on ne serait pas en droit d'affirmer la non-existence des centres corticaux laryngé et respiratoire, le premier au moins paraissant parfaitement démontré par l'observation clinique. Que, chez le chien, ce soit M. François Frank ou MM. Krause, Semon et Horsley qui aient raison, les cliniciens n'ont pas tort de chercher à préciser le siège de ces centres chez l'homme.

1. Les troubles respiratoires constatés chez les épileptiques, même en dehors des attaques (voir Féré, *Société de biologie*, 1880, et *les Épilepsies*, Paris 1890, p. 168), sont dans certains cas peut-être sous la dépendance des troubles de l'innervation des hémisphères cérébraux.

2. J'ai expliqué l'absence de paralysie des deux côtés du corps par le fait que dans l'une des capsules internes (la gauche) le ramollissement n'avait qu'une très faible étendue antéro-postérieure (moins d'un centimètre).

3. *Leçons sur les fonctions motrices du cerveau*, 1887, p. 129 et suivantes (travaux de Danilewski, Lépine, Bochefontaine, Ch. Richet, Newell, Martin et Booker, Christiani, Munk, et de l'auteur lui-même).

4. *Wiener kl. Wochenschrift*, 1890, n° 41.

5. Ouvrage cité, pp. 146-147.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Contributions à l'étude de la chimie et de la toxicologie du bacille tuberculeux.

1. **Hammerschlag**. *Ueber bacteriologisch-chemische Untersuchung der Tuberkelbacillen* (*Correspondenzblatt für Schweizer Aerzte* 1 octo-ber 1888).

2. **Maffucci**. *Ueber die Wirkung der reinen sterilen culturen des Tuberkelbacillus* (*Centr. f. Allg. Path*, 15 décembre 1890).

3. **Hammerschlag**. *Bacteriologisch chemische Untersuchungen über Tuberkelbacillen* (*Centr. f. Kl. Med.*, 1 janv. 1891).

4. **Koch**. *Fortsetz. der Mittheilungen über ein Heilmittel gegen Tuberculose* (*Deut. Med. W.*, 15 janvier 1891).

5. **Hueppe und Scholl**. *Uber die Natur des Kochscher Lymphe* (*Ber. Kl. Woch.*, 26 janvier 1891).

6. **Kostiurine et Krainsky**. *L'action comparée des toxines putrides et des toxines tuberculeuses sur l'organisme animal et sur la marche de la tuberculose expérimentale* (*Vratch*, 10 et 17 janvier 1891).

7. **Weyl**. *Zur Chemie und Toxicologie des Tuberkelbacillus* (*Deutsche medicinische Wochenschrift*, 12 janvier 1891).

8. **Zuetzer**. *Ueber ein alkaloid der Tuberkul. bacilles* (*Rist. Kl. Woch.*, 26 janvier 1891).

M. Hammerschlag a fait l'analyse chimique des corps des bacilles. Cette analyse a donné :

Eau	88,82 p. 100
Résidu sec	11,18 —

Le résidu a été traité par l'alcool et l'éther qui ont extrait 22,7 p. 100 ; 28,2 p. 100 ; 26,2 p. 100[1]. Le résidu, laissé par cette extraction, contenait :

Cendres	8 p. 100	
C	51,02 —	— 51,62
H	8,07 —	
N	9,09 —	

La substance extraite par l'alcool et l'éther était toxique et produisait des convulsions tétaniques chez les animaux. Outre cette *toxine*, on trouve dans cet extrait la *graisse* et la *lécithine*.

1. Les autres bactéries ne contiennent, d'après les analyses de Nencki, Brieger et autres, qu'entre 1,7 p. 100 et 10 p. 100 de substances solubles dans l'alcool et l'éther.

Du résidu insoluble dans l'alcool on extrait par la potasse caustique à 1 p. 100 un corps *protéique* qui est précipité de sa solution acidifiée au moyen d'acide acétique par le sulfate d'ammoniaque et qui donne les réactions xanthoprotéique, biuret et Millon.

Dans le résidu de cette opération on trouve les réactions de la *cellulose* (insolubilité dans KoH et dans le mélange de chlorate de potasse et d'acide nitrique, solubilité dans l'acide sulfurique concentré avec la production d'un corps réduisant le cuivre en solution alcaline).

L'auteur a recherché auquel de ces corps on pourrait attribuer la réaction colorante spécifique des bacilles. Il a trouvé que cette réaction disparaît après le traitement par la potasse. Mais le corps protéique lui-même n'avait pas la réaction d'Ehrlich. Par conséquent, l'auteur croit que cette réaction est due, non pas à une substance chimique, mais à la réunion mécanique de la protéine avec la cellulose.

Disons tout de suite que *M. Weyl* [7] a obtenu d'autres résultats. Il a fait digérer les bacilles de la tuberculose, non pas avec la potasse à 1 p. 100, mais avec la soude caustique très diluée, et comme résidu après cette opération il a obtenu une masse blanche qui s'est dissoute dans l'acide sulfurique concentré. Cette solution, diluée par l'eau et débarrassée de l'acide sulfurique par la baryte, n'avait pas d'action réductrice ni les réactions des corps albuminoïdes. Mais elle possédait la réaction colorante d'Ehrlich : une fois colorée par le procédé Ziehl, elle ne se décolorait pas par l'acide sulfurique à 3 p. 100.

M. Weyl a étudié aussi la substance soluble dans la soude. Cette substance purifiée par la précipitation répétée par l'acide acétique et redissolution par la soude et aussi par l'alcool et l'éther lui a donné :

C.	51,6 p. 100
H.	7,3 —
N.	4,4 —

Elle contenait aussi le soufre et le phosphore.

Elle entre, par son insolubilité dans l'excès d'acide acétique, dans la classe des mucines. Mais elle ne forme pas une substance réductrice. Elle ne donne pas la coloration rouge avec le réactif de Millon.

Cette *toxomucine* produit chez les souris et les cobayes une nécrose locale à l'endroit de l'injection.

M. Hammerschlag a étudié aussi les produits des cultures de ses bacilles. Il affirme, sans en donner des preuves, que la glycérine ou les corps hydrocarbonés sont plus particulièrement nécessaires à ces bacilles qu'aux autres bactéries. Il a recherché la consommation du sucre dans les cultures, mais il ne l'a pas trouvée en quantité appréciable.

Il n'a pas non plus trouvé de ptomaïnes dans les cultures.

M. Zuetzer [8], au contraire, a extrait des cultures sur la gélose, en les traitant à chaud par l'acide chlorhydrique très dilué, un alcaloïde qu'il

a purifié au moyen de la précipitation réitérée par le chlorhydrate de platine.

Cet alcaloïde produit chez les cobayes et les lapins une dyspnée (jusqu'à 180 respirations par minute), une élévation de la température (jusqu'à 40°) et une exophthalmie. Après l'intoxication mortelle, on a trouvé à l'autopsie des hémorrhagies au point d'injection, et dans la muqueuse de l'estomac et de la partie supérieure de l'intestin, on a trouvé aussi deux fois sur trois de l'ascite et de l'œdème, et de l'hypérémie du cerveau.

M. Hammerschlag a pu isoler des cultures dans le bouillon une toxalbumine (Brieger et Fränkel) qui est précipitée par le sulfate d'ammoniaque du bouillon filtré par le filtre Chamberland [1] et acidifié à l'aide de l'acide acétique. Cette substance possède les réactions des corps albuminoïdes. Elle produit une élévation de température chez les lapins.

L'auteur a trouvé aussi que les cultures vieilles de trois mois dans le bouillon donnaient des cultures filles non virulentes. Mais il n'a pas réussi à vacciner les animaux par ces cultures atténuées.

M. Maffucci [2] cultivait le bacille de la tuberculose des mammifères sur le sérum par la méthode classique de Koch. Il stérilisait ces cultures par la chaleur (plusieurs jours pendant une ou deux heures à 70°) ou en les laissant vieillir plus de six mois. Ces cultures stérilisées faisaient périr les cobayes au bout de vingt jours à six mois dans le marasme, caractérisé par un amaigrissement énorme et l'atrophie des organes : congestion veineuse du foie et atrophie des cellules hépatiques, pigmentation par l'hématine de la pulpe de la rate et l'atrophie de la pulpe et des follicules, stase dans les reins et dans les poumons. L'auteur a obtenu des résultats semblables par les cultures stérilisées de la tuberculose aviaire.

La présence dans les cultures de la tuberculose d'une toxine agissant à longue échéance jointe aux observations analogues de M. Grancher, font concevoir des inquiétudes au sujet des nombreux malades traités par la lymphe de Koch. Ces inquiétudes sont d'autant plus légitimes que M. Koch nous a dit que ses recherches avec sa lymphe ne dataient que d'un an, et qu'il ne nous a pas jusqu'ici renseigné sur le sort définitif des cobayes traités par son remède.

MM. Hueppe et Scholl [5] ont réussi, en réduisant le volume des bouillons fortement peptonisés de culture de la tuberculose, à obtenir un liquide ressemblant à celui de Koch. Ce liquide produit une forte fièvre, suivie d'un collapsus chez les cobayes tuberculeux par injection des doses qui sont inoffensives pour les animaux sains.

MM. Kostjurine et Krainsky [6] ont aussi observé des faits analogues à ceux de M. Maffucci.

Ils ont opéré sur les crachats tuberculeux et les infusions des organes

1. En ressemant le bacille tuberculeux dans ces bouillons filtrés, l'auteur y a constaté de nouveau un développement des cultures.

des phtisiques qu'ils ont évaporés au bain-marie, et dont ils ont préparé les extraits aqueux et alcooliques. Les extraits aqueux produisaient chez les lapins une fièvre passagère, une accélération du pouls (qui dépasse 300) et de la respiration. Les injections de fortes doses tuaient les lapins après collapsus avec hypothermie, diarrhée et paralysie. L'introduction répétée de petites doses produisait en huit ou dix jours la mort, avec de la fièvre et un amaigrissement extrême[1].

Les auteurs ont étudié aussi l'action de leur extrait sur la marche de la tuberculose chez les lapins et les cobayes. Leurs expériences sont encore trop récentes et trop peu nombreuses pour qu'on puisse en tirer une conclusion. Ils croient, en faisant toutes les réserves, que les extraits tuberculeux, ainsi que ceux faits avec de la viande pourrie, ralentissent la marche de la tuberculose expérimentale[2].

Les expériences des auteurs avec les extraits de viande pourrie, n'entrent pas dans le sujet de cette revue. Les recherches de Koch sont exposées ailleurs. N. Gamaleïa.

Sur la tuberculose des os, par **V. Ohlfers** (*Deutsche medicinische Wochenschrift*, 1891, n° 7, p. 266).

L'auteur a rencontré un chien qui avait une carie tuberculeuse spontanée. Ce fait lui suggéra l'idée d'étudier expérimentalement sur les chiens la tuberculose osseuse. Il trépane l'os jusqu'à la moelle immédiatement au-dessus de l'articulation du genou ou du coude, introduit, avec toutes les précautions antiseptiques, les cultures ou les tubercules frais du bœuf, ferme l'ouverture avec un cylindre d'ivoire et suture la plaie. Au bout de trois mois environ des fistules s'établissent. L'étude microscopique révèle que les bacilles sont très rares dans le tissu malade. Leur habitat est au contraire dans les canalicules de Havers de la substance osseuse qui paraît saine et qui entoure les tissus malades. Ce fait explique l'inefficacité fréquente des curettages.

Sur ces chiens malades l'auteur a étudié la valeur des différents traitements locaux. L'iodoforme donnait de bons résultats, mais provoquait souvent une intoxication grave et imprévue. Le baume du Pérou guérissait assez vite les fistules, mais n'empêchait pas les récidives. L'application de chaux vive donnait des phénomènes d'irritation trop violents. Les meilleurs résultats étaient obtenus par la potasse caustique. Ces faits ont conduit l'auteur à étudier et à préconiser pour les hommes le savon vert (50 grammes dans un litre d'eau). On imbibe avec cette eau de

1. Les expériences de contrôle avec des produits non tuberculeux ont donné d'autres résultats.

2. Ils ont trouvé aussi que l'extrait tuberculeux ajouté à l'agar glycériné empêche la culture du bacille de la tuberculose.

savon les compresses qu'on applique sur les fistules. Les compresses sont recouvertes d'une bande de flanelle imbibée aussi par l'eau de savon.

Dans 23 cas l'auteur a obtenu par cette méthode une guérison rapide et sans récidives.

N. Gamaleïa.

Festskrift fran pathologisk anatomiska Institutet, *dédié à l'Université de la Finlande à l'occasion de la deux cent cinquantième année de sa fondation,* publié par le professeur **Homen,** *directeur de l'Institut anatomo-pathologique.* Helsingfors, 1890.

Ce volume renferme plusieurs mémoires en suédois, suivis d'un résumé en français ou en allemand. Nous allons en donner une brève analyse.

1° *Contribution à la connaissance de l'hématrophie faciale et de l'origine des nerfs trijumeaux,* par le professeur **Homen.** Après avoir brièvement exposé l'état actuel de la science, l'auteur passe à la relation d'un cas (publié antérieurement dans la *Neurologisch. Centralblatt,* 1890, n°s 13 et 14) de nature relativement aiguë. L'atrophie faciale fut constatée six mois avant la mort après de violents maux de dents et des douleurs avec sensation de froid dans la moitié gauche de la face. Outre l'atrophie de la moitié gauche de la face et de la langue, il y avait anesthésie de tout le domaine du trijumeau gauche, atrophie et paralysie des muscles masticateurs du même côté. Les muscles de l'œil étaient aussi paralysés et il y avait une ulcération sur la cornée. A l'autopsie les ramifications du trijumeau et des nerfs moteurs des globes oculaires traitées par l'acide osmique étaient en état de dégénérescence très accusée; les muscles masséter, temporal et ptérygoïdien interne présentaient de l'atrophie avec dégénérescence.

A la base du crâne, endothélioma ayant comprimé le ganglion de Gasser et les nerfs moteurs se rendant dans l'orbite. Pour l'examen des origines du trijumeau, on pratique une série de coupes, au nombre de 650, de 3 millim. d'épaisseur à partir de l'extrémité postérieure du troisième ventricule jusqu'au-dessous du noyau du nerf grand hypoglosse. Or, du côté gauche les fibres étaient plus minces et il y avait un nombre considérable de fibres extrêmement ténues. Mais c'est dans la racine ascendante du trijumeau qu'on trouve les altérations les plus considérables. C'est, d'après l'auteur, la première fois qu'une dégénération de la branche ascendante est constatée dans l'atrophie faciale. D'après l'analogie avec ce qu'il a observé dans les nerfs après amputation, cette branche ascendante serait incontestablement de nature nerveuse.

2° *Les empoisonnements par le phosphore en Finlande,* 1860-1890, par le Dr **Fagerlund.**

3° *Un cas d'acromégalie* par le Dr **Holsti.** La maladie a débuté à l'âge

de 34 ans chez un homme bien constitué; de plus il y avait atrophie de beaucoup de muscles et de l'œdème des membres inférieurs. A l'autopsie le cerveau pesait 1 840 grammes; la glande pituitaire très grossie est molle; la glande thyroïde hypertrophiée, la rate très augmentée de valeur, reste du thymus.

4° *Décomposition de l'urée par les microbes et sa relation avec la cystite*, par le Dr **Lundstrom**.

Après avoir rappelé les travaux de Pasteur, van Tieghem, Iaksch, Lépine et Roux, etc., l'auteur expose ses recherches. Il a employé le staphylococcus ureæ candidus et le staphylococcus ureæ liquefaciens. Quant au streptococcus pyogenes, il amène une cystite sans décomposer l'urée.

5° *Recherches sur la quantité de bactéries contenues dans l'eau des conduites de Helsingfors*, par le Dr **Sucksdorff**.

6° *Maladies familiales présentant l'apparence de la démence progressive et en relation avec une dégénération étendue des vaisseaux*, par le professeur **Homen**.

R. L.

Klinische und anatomische Beitrage zur Pathologie des Gehirns (*Contributions cliniques et anatomiques à la pathologie cérébrale*). Von **S. E. Henschen**. Upsala, 1890.

Cet ouvrage, qui a paru vers la fin de l'été dernier, est d'une grande importance et d'une haute valeur scientifique pour l'étude de la pathologie cérébrale.

Il a pour auteur un savant suédois déjà connu par des publications antérieures, le professeur Henschen, de l'Université d'Upsala. Connaissant parfaitement la langue allemande, il a préféré écrire son livre dans cette langue plutôt que dans sa langue maternelle, afin de le mettre à la portée d'un plus grand nombre de lecteurs.

Il se compose de 215 pages in-4° de texte accompagné de 36 planches et de 2 cartes périmétriques, il est le fruit d'un travail consciencieux, poursuivi durant plusieurs années, et l'on peut juger de la peine et du temps qu'il lui a coûtés, par un passage de la préface, dans lequel l'auteur nous apprend qu'il a examiné au moins 10 000 préparations microscopiques pour ce travail. L'ouvrage est basé sur 36 cas de lésions cérébrales de différentes natures, dont 30 avec autopsie. Pour la plupart des cas on y trouve des observations cliniques d'une grande exactitude et qui ont été faites selon les exigences de la névro-pathologie moderne. L'autopsie et l'examen au microscope sont de même singulièrement complètes. Là, comme dans l'analyse des symptômes fondée sur l'observation clinique et la nécropsie combinées dans les différents cas, l'auteur en arrive à toucher la plupart des questions actuelles qui sont du domaine de la pathologie cérébrale. A cet égard il donne tantôt

un précieux appui à l'une ou à l'autre des opinions controversées, tantôt se fondant sur des faits nouveaux, il répand un nouveau jour sur plusieurs questions encore obscures. C'est naturellement celle de la localisation qui se présente en premier lieu; ainsi l'auteur, s'appuyant sur plusieurs de ces cas (par exemple les 9e, 16,24e, 28e), soutient la thèse que le centre moteur comme le centre sensitif se trouvent placés l'un à côté de l'autre dans les circonvolutions ascendantes, et qu'ensuite les faisceaux soit moteurs soit sensitifs au-dessus du pied du pédoncule restent ensemble. Quelques-uns des cas dont il parle semblent en particulier s'opposer à ce que le centre du sens musculaire soit placé dans le lobe pariétal.

Quant au trajet des conduits sensitifs, l'auteur émet l'opinion que toutes les fibres des diverses qualités de la sensibilité se trouvent dans le lemniscus (ruban de Reil), et qu'il n'y en a aucun dans le peslemniscus. (Voir les cas 2 et 9.) Dans certains cas l'auteur a remarqué que s'il y a paralysie centrale du nerf facial, les branches supérieures de ce nerf sont également paralysées, mais que cette parésie disparaît rapidement... Les diverses formes l'aphasie sont aussi représentées dans cet ouvrage et en partie constatées par la nécropsie. Deux ou trois cas paraissent appuyer l'opinion émise par Charcot : savoir, que l'agraphie provient d'une lésion de la base de la 2e circonvolution frontale gauche. L'auteur s'applique à démontrer jusqu'à l'évidence que le centre de ce qu'on nomme la « conjugation déviée » des yeux doit, ainsi que le pense Wernicke, être placé dans le lobule pariétal inférieur, tout auprès du lobule du pli courbe.

Un intérêt particulier s'attache aux cas 9 et 28, chez lesquels on peut admettre avec une certaine probabilité que pendant ou bien après un travail fatigant, soit de lecture soit d'écriture, il s'est formé un thrombe justement au pli courbe, lequel est regardé par Heuschen, d'accord sur ce point avec l'opinion moderne, comme le centre de lecture; où les images verbales sont, pour ainsi dire, emmagasinées. Mais la valeur essentielle de l'ouvrage en question est l'étude des conduits optiques et du centre visuel lui-même, étude qui repose sur l'observation des phénomènes cliniques jointe à celle de l'état nécroscopique. Dans certains cas il y a lésion ou interruption des trajets visuels, causée soit par la perte de l'œil, soit par la cécité provenant d'autres processus pathologiques du globe de l'un des yeux (comme dans les cas 2 à 9) ou des deux yeux (comme dans le cas 1), puis des lésions du chiasma ou des bandelettes optiques, ou bien encore du corps genouillé externe, et ces cas, vu l'atrophie et la dégénération produites dans le prolongement central desdits conduits, sont surtout propres à en faciliter l'exploration et à permettre d'en déterminer exactement la localisation. Ainsi, dans deux cas (n° 1 et n° 11) il s'était écoulé une cinquantaine d'années entre la première lésion et la nécropsie. A ce sujet l'auteur fournit un contingent précieux pour déterminer plus

exactement le trajet des conduits visuels et leur distribution soit dans les parties périphériques, soit et mieux encore dans les parties centrales. Nous ne pouvons toutefois nous appesantir sur cet intéressant sujet et nous devons renvoyer le lecteur à l'original. Cependant il convient d'observer déjà ici que l'auteur est amené par ses études et en se basant sur quelques-uns de ces cas, à modifier quelque peu l'idée qu'on se fait sur la localisation du centre visuel même, de telle sorte que la 2e circonvolution occipitale n'y jouerait aucun rôle (par exemple dans le cas 28), tandis que, par contre, le fond et les bords de la fissure calcarine ou en général du côté médial du lobe occipital y aurait une part d'autant plus large. Plusieurs des cas mentionnés en dernier lieu et présentant des lésions plus ou moins étendues du lobe occipital, soit dans la couche certicale, soit dans la substance médullaire, lésions qui le plus souvent ont affecté plus ou moins les conduits visuels, ont été soigneusement observées pendant la vie, spécialement en vue de découvrir s'il y avait hémianopsie ou non (cas 24 à 28); plusieurs de ces cas, disons-nous, sont, à l'aide de ce symptôme et de l'examen nécroscopique, propres à éclaircir la question de la localisation des conduits visuels, comme aussi celle du centre visuel lui-même.

Se fondant sur quelques-uns d'entre ces cas qui présentaient une lésion corticale bien limitée, et dans lesquels pendant la vie on avait remarqué une hémianopsie accompagnée d'hallucinations de la vue, constamment projetées sur la moitié anoptique du champ visuel, l'auteur croit pouvoir admettre, avec Wilbrand et Nothnagel, deux centres visuels, l'un supérieur pour les représentations visuelles ou images mêmes, l'autre simplement pour la perception optique (« Sehgedachtnisscentrum » ou « Seherinnerungscentrum » et « Sehcentrum »).

Parmi les nombreux phénomènes cliniques sur lesquels les travaux de l'auteur ont répandu un nouveau jour, il faut nommer entre autres la réaction pupillaire hémiopique (cas 20), attendu que c'est probablement le premier cas de cette nature où l'on ait opéré la nécropsie et dans lequel on n'ait pas découvert une interruption du trajet optique entre le corps genouillé externe et l'œil, ou en général devant le noyau du nerf moteur oculaire commun, ainsi que l'ont supposé Wernicke et d'autres encore.

Pareillement les cas non accompagnés de nécropsie (n° 30 à 33, 35 et 36) contribuent à la connaissance de la réaction pupillaire mentionnée plus haut (cas 32 à 35) ainsi que de l'hémianopsie en général et des hallucinations de la vue, en même temps qu'ils se rattachent à la question encore fort obscure de l'hémianopsie des couleurs (cas 30 et 31) et de la perception chromatique centrale; parmi les cas accompagnés de nécropsie il s'en est rencontré aussi un avec une hémianopsie chromatique (cas 10) et c'est apparemment le premier où la nécropsie a eu lieu.

Mais l'espace nous manque pour aborder les diverses questions

intéressantes traitées dans cet ouvrage, qui est basé sur des observations cliniques; faites avec autant de sagacité que d'exactitude et combinées avec une exploration anatomo-pathologique des plus complètes; les raisonnements théoriques succincts ou, pour mieux dire, les déductions finales[1] fondées sur ces observations, n'en sont que les conséquences logiquement et clairement tirées par l'auteur. Tout au plus pourrait-on faire la remarque, par rapport à certains cas analysés, qu'ils sont peut-être un peu trop compliqués, que les lésions anatomiques sont trop nombreuses et trop étendues, pour que ces cas puissent servir de base absolument solide à l'étude des localisations cérébrales.

E.-A. HOMEN.

Du chimisme stomacal (*Digestion normale. Dyspepsie*), par MM. **G. Hayem** et **J. Winter**. Paris, 1891. G. Masson.

Depuis quelques années, la pathologie de l'estomac a été l'objet de nombreux travaux. L'emploi de la soude et des réactifs colorants a permis de rechercher les variations qualitatives et quantitatives du suc gastrique, en particulier l'augmentation ou la diminution de l'acide chlorhydrique, facteur principal de l'acidité du contenu stomacal. Ewald et, après lui, presque tous ceux qui se sont occupés de la question faisaient jouer à cet acide un rôle capital dans le pouvoir digestif du suc gastrique.

Pour M. le professeur Hayem il n'en est point ainsi. L'acidité de l'estomac n'est pas due seulement à l'acide chlorhydrique libre, mais aussi à l'acide chlorhydrique combiné aux substances albuminoïdes. Ce sont les combinaisons anomales du chlore avec les matières protéiques du contenu stomacal qui donneraient lieu aux phénomènes dyspeptiques. Cette idée nouvelle, qui constitue l'intérêt et la véritable originalité du livre de MM. Hayem et Winter, est appuyée sur une base chimique solide, sur un procédé nouveau et ingénieux d'analyse du suc gastrique, dû à M. Winter.

On sait que les réactifs colorants ne donnent, pour le dosage de l'acide chlorhydrique du suc gastrique, que des résultats infidèles. Les méthodes plus précises imaginées pour remédier aux causes d'erreur dues à ces réactifs, celles de Cahn et Mering, de Sjœqvis, de Leo, de Bourget, laissent plus ou moins à désirer comme rigueur. Celle de M. Winter n'est passible d'aucune objection, au point de vue chimique.

1. Une seconde partie du présent ouvrage contiendra une analyse plus détaillée des matériaux rassemblés dans celle-ci et y joindra une étude comparative avec les résultats obtenus par d'autres auteurs.

Quant à l'exécution typographique, cet ouvrage forme une publication remarquablement élégante, ornée qu'elle est de fort belles planches qui sont bien choisies et parfaitement nettes.

Le principe en est fort simple et ne présente aucune difficulté pratique. Sur trois échantillons du suc gastrique à analyser et dont l'acidité totale est connue, on détermine successivement : 1° le chlore total ; 2° le chlore existant sous forme d'acide chlorhydrique libre ; 3° le chlore combiné aux substances azotées ; 4° le chlore à l'état de chlorures fixes. La connaissance de ces différents facteurs, soit dans la digestion normale, soit à l'état pathologique, a conduit MM. Hayem et Winter à des résultats aussi intéressants que nouveaux et importants au point de vue pratique.

Pour M. Hayem, ce n'est plus, ainsi que nous l'avons dit, l'acide chlorhydrique libre seul qui mesure le pouvoir digestif de l'estomac, ce sont des combinaisons chlorées des matières azotées. Aux termes d'hyperchlorhydrie et d'anachlorhydrie M. Hayem substitue donc ceux d'hyperpepsie, d'hypopepsie et d'apepsie, qui indiquent des changements dans le pouvoir chlorhydropeptique de l'estomac. A l'état pathologique, c'est aux combinaisons anomales du chlore avec les matières albuminoïdes, à ces déviations qualitatives de la digestion, que sont peut-être dus, d'après M. Hayem, les phénomènes à distance que l'on observe dans la dyspepsie et la dilatation de l'estomac.

Qu'il y ait exaltation ou diminution du pouvoir digestif, les produits d'échanges anomaux ou viciés par le suc gastrique modifié entraîneraient des troubles généraux de la nutrition. Ces troubles sont, jusqu'à un certain point, justiciables de la thérapeutique, si l'on en traite la cause première, c'est-à-dire l'estomac. Des données recueillies par l'analyse du suc gastrique peut donc dériver le traitement approprié à chaque forme de dyspepsie.

On voit tout l'intérêt qui s'attache au livre de MM. Hayem et Winter. Divisé en deux parties, consacrées, l'une au chimisme normal, l'autre au chimisme pathologique de l'estomac, il renferme un nombre considérable de faits, appuyés sur des analyses précises, d'où ressort une nouvelle et ingénieuse théorie de la dyspepsie gastrique.

R. Wurtz.

Œuvres complètes de J.-M. Charcot. — *Hémorrhagie et ramollissement du cerveau.* — *Métallothérapie et hypnotisme.* — *Électrothérapie.* Tome IX, avec 34 figures et 13 planches.

Les premiers chapitres du neuvième volume des Œuvres complètes de M. Charcot sont consacrés spécialement à l'histoire de l'hémorrhagie cérébrale. On sait que les recherches faites il y a déjà plus de vingt-cinq ans à la Salpêtrière ont élucidé la question, jusque-là si obscure, de la pathogénie de l'hémorrhagie cérébrale. On retrouve avec satisfaction dans ces pages les documents originaux qui ont servi primitivement à montrer le rôle de la péri-artérite et des anévrysmes miliaires dans la production de l'hémorrhagie des centres nerveux encéphaliques.

Puis vient la note sur la formation rapide de l'eschare fessière du côté paralysé dans l'hémiplégie récente de cause cérébrale, signe de la plus haute importance, comme on le sait, au point de vue du pronostic.

Après différents mémoires sur les hémorrhagies méningées, les abcès du cerveau, etc., on arrive à la découverte des arthropathies de l'ataxie locomotrice et là encore on relit avec curiosité les observations qui ont permis à M. Charcot de saisir, le premier, le sens de ces lésions articulaires.

La seconde partie du volume se rapporte à divers sujets se rattachant à l'hystérie : le grand et le petit hypnotisme, l'hyperexcitabilité neuromusculaire, la contracture, etc.

Signalons encore les chapitres sur la métallothérapie et l'emploi thérapeutique de l'électricité statique.

L'attrait que l'on trouve en parcourant ce neuvième volume des œuvres du médecin de la Salpêtrière est tel qu'on croirait ces recherches faites d'hier, tandis qu'elles remontent à plus d'un quart de siècle; le temps les a consacrées et elles ont conservé tout leur intérêt. C'est le résultat le plus enviable que puisse désirer un chercheur.

A. J.

Le Gérant : G. MASSON.

Paris. — Typ. Georges Chamerot, 19, rue des Saints-Pères. — 27087.

Fig 2.

Fig 1.

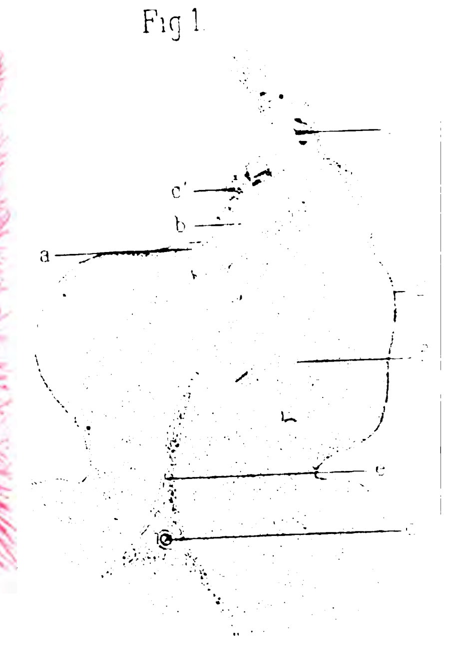


Fig 3.

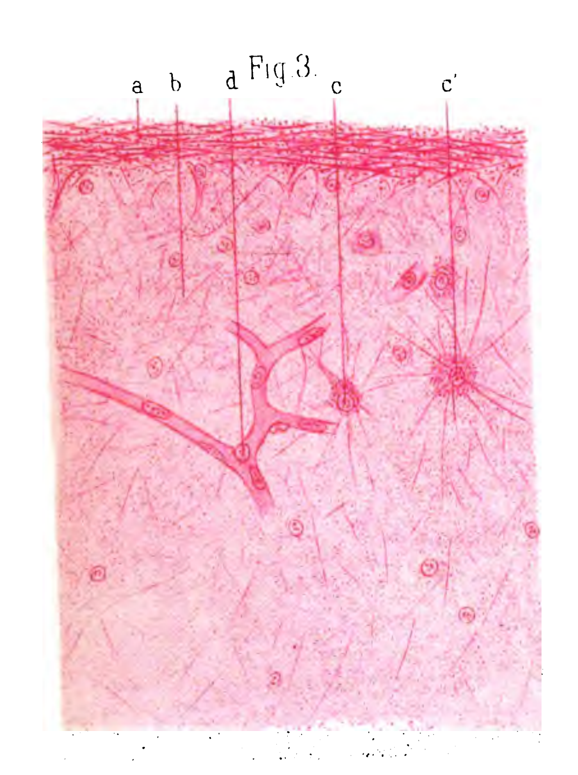


Fig 4.



Karmanski del. et Lith

Imp. Lemercier et Cie Paris

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA SCLÉROSE CÉRÉBRALE

Par **Ph. CHASLIN**
Médecin adjoint de l'Hospice de Bicêtre.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HISTOLOGIE DU COLLÈGE DE FRANCE)

PLANCHE II

La sclérose cérébrale a été, particulièrement en France, l'objet de travaux qui reliaient surtout son existence à l'hémiplégie spasmodique infantile. La thèse de Cotard[1] a été, pour ne pas remonter trop loin, un travail qui fit époque sur cette question. Depuis, les mémoires de Jendrassik et Marie, Richardière et un des derniers parus, celui de Osler, ont porté encore sur l'hémiatrophie cérébrale. Il y a bien longtemps aussi que la sclérose particulière, que l'on trouve si fréquemment chez les épileptiques[2], avait été signalée, mais bien peu étudiée au point de vue histologique. C'est cette dernière lésion que j'ai en vue dans le présent travail[3]; j'essaierai de la définir et de la séparer des autres scléroses dont l'ensemble est encore actuellement un véritable chaos.

1. COTARD, *Étude sur l'atrophie partielle du cerveau.* Paris, 1868.
2. BOUCHET et CAZAUVIEILH, *De l'épilepsie considérée dans ses rapports avec l'aliénation mentale*, etc. (*Arch. gén. de médecine*, t. IX, p. 510, 1825; t. X, p. 5, 1826.)
3. C'est à l'obligeance de MM. Féré et Jules Voisin qui ont bien voulu m'abandonner les pièces recueillies dans leurs autopsies, que je dois de pouvoir faire ce travail. Je les prie ici de recevoir tous mes remerciements.

I

Dans une communication faite à la Société de biologie [1], puis dans une note insérée dans le *Journal des connaissances médicales de* 1889 [2], j'ai attiré l'attention sur les résultats que j'avais obtenus. Cette dernière note a été reproduite avec une planche dans le grand ouvrage de M. Féré : *Des épilepsies et des épileptiques* (Paris, Alcan, 1890), page 444. C'est sur ces faits que je reviens d'abord, ayant eu depuis l'occasion de nouveaux examens.

Sur les trois premiers cerveaux que j'ai pu examiner (n[os] I, II, III de la note du livre de M. Féré), il y avait des lésions visibles à l'œil nu. Les méninges n'étaient pas adhérentes ni notablement altérées; les circonvolutions qui, par places, paraissaient complètement normales, par places, étaient réduites de dimension, dures au toucher comme du cartilage, quelques-unes comme chagrinées, d'autres lisses. Elles se laissaient entamer avec une certaine résistance par le scalpel dans les endroits les plus durs. Ce sont les points les plus ratatinés qui offraient les lésions les plus profondes et les plus instructives, à considérer au microscope, car il s'agissait là d'un processus diffus dont l'intensité était variable avec les circonvolutions dont quelques-unes paraissaient absolument saines. Les cornes d'Ammon et le bulbe étaient aussi atteints à un degré plus ou moins marqué.

La fixation et le durcissement ont été obtenus par le liquide de Müller, et les colorations par le picro-carmin en masse, l'hématoxyline et l'éosine, le carmin aluné suivant les résultats à mettre en évidence. La lésion est la même dans les trois cerveaux. Un fragment prélevé sur les circonvolutions pariétales de l'un d'eux, qui paraissait le plus altéré, m'a fourni des préparations, parmi lesquelles celle qui est représentée figure 1. C'est par elle que je commencerai ma description.

1. Ph. Chaslin, *Note sur l'anatomie pathologique de l'épilepsie dite essentielle*. (C. R. Soc. de biologie, 1889, p. 169.)
2. Ph. Chaslin, *Note sur l'anatomie pathologique*, etc. (*Journal des connaissances médicales*, 1889, p. 91.)

A un faible grossissement, on peut voir qu'une partie de la circonvolution a conservé un contour de forme *à peu près* normale, dans sa partie la plus profonde; un peu plus loin, la surface présente comme une encoche suivie au contraire d'une sorte de bourgeon. La figure 1 donne une idée claire, plus que toute description, de la forme anomale de la circonvolution. On peut distinguer ainsi à la base de la circonvolution que si la substance grise a une largeur relativement conservée, la substance blanche est fort étroite. A un grossissement plus considérable, on peut reconnaître les faits suivants. Au point *a* (fig. 1), la limite de la circonvolution est constituée par une accumulation de cellules de la névroglie, avec des prolongements très nettement différenciés, pénétrant d'une part dans le protoplasma de la cellule pour le traverser, et d'autre part se continuant en dehors à une assez longue distance. Cette couche tranche très visiblement sur le reste de la substance grise, qui paraît relativement (très relativement) normale. La couche superficielle, exclusivement composée de névroglie, beaucoup plus épaisse que dans un cerveau normal, à fibrilles plus réfringentes, plus grosses et plus longues, semble envahir peu à peu le tissu sous-jacent qu'elle remplace complètement au niveau de l'encoche que nous avons indiquée plus haut, et dans cette sorte de bourgeon, qui tient lieu du sommet de la circonvolution. Toute cette portion de la circonvolution est complètement transformée en un tissu pathologique composé de fibrilles de la névroglie et de noyaux, avec un très petit corps cellulaire difficilement apparent, quelquefois allongé. Ces fibrilles forment un réseau serré, qui, en plusieurs points, donne naissance à des faisceaux qui ont la forme d'un double éventail, d'un double cône ou d'un écheveau de fil tordu sur lui-même, dont les brins s'éparpillent dans toutes les directions, à partir du point resserré ou de torsion (voyez fig. 2). Les fibrilles qui les constituent vont se rendre dans le réseau fondamental. Ces faisceaux sont situés à une certaine distance de la surface libre (voyez fig. 1); ils peuvent varier en dimension, il y en a de relativement petits et d'autres plus longs.

Ce qu'il y a de particulièrement intéressant à suivre, est la

modification intime de la couche de cellules et fibres névrogliques au fur et à mesure qu'elle se transforme en ce tissu complètement anormal, fibrillaire et à faisceaux. On peut voir isolées à une certaine distance de cette couche, au point d'où nous sommes partis pour faire comprendre la distribution des lésions (point *a*, fig. 1); on peut voir, dis-je, isolées des cellules de la névroglie de forme dite araignée. Le noyau (il y en a souvent plusieurs) est clair, difficile à colorer en rouge par le picro-carmin, entouré d'un protoplasma entièrement rempli de granulations jaunes, lequel est *traversé* comme dans la moelle par des fibrilles colorées en rouge plus ou moins brun, et qui ne s'étendent pas fort loin du corps de la cellule. Ces fibrilles sont beaucoup plus visibles, plus réfringentes et plus colorées qu'à l'état normal dans le cerveau; elles sont de plus en plus longues, nettes et colorées en rouge au fur et à mesure qu'on les suit vers la région où elles forment les faisceaux; en même temps, le protoplasma des cellules araignées qui formait une gaine à chaque fibrille qui le traversait se réduit de plus en plus. Enfin, quand les fibrilles ont constitué un réseau, on ne voit plus guère que les noyaux (le protoplasma peu apparent formant quelquefois un petit prolongement); une notable partie d'entre eux est complètement incolore avec le picro-carmin, comme aussi dans la partie la plus superficielle de la couche névroglique aux points *a*, *a'* (fig. 1) où on a beaucoup de peine à les distinguer. Le nombre des noyaux est d'ailleurs fort grand par places; au niveau du point où les fibrilles se rapprochent les unes des autres pour constituer un court faisceau il n'y a pas de noyaux. Ceux-ci se trouvent au niveau des branches de l'éventail que forme l'éparpillement des fibrilles; il y a aussi des endroits où ces noyaux manquent absolument dans le réseau fondamental. On voit donc par cette description la transformation graduelle des cellules du tissu de soutènement : les fibrilles névrogliques, d'abord sous la dépendance immédiate du protoplasma qui les a formées, deviennent libres sur une plus grande longueur, puis, de plus en plus indépendantes, arrivent à former des faisceaux de forme si spéciale, complètement libres. On remarquera que l'on n'a jamais pu démontrer directement cette

transformation admise de nouveau par Boll et Golgi pour le tissu conjonctif ordinaire. M. Renaut nie d'ailleurs l'existence de ce mode de formation pour les fibres conjonctives[1].

Si nous revenons au point où la substance grise a un aspect relativement normal, nous y remarquerons que sa largeur est très réduite, les cellules nerveuses sont assez rares, quoique reconnaissables à leur noyau, comme l'a indiqué M. Ranvier dans son *Traité technique*. Les prolongements protoplasmiques sont peu visibles; ils n'existent même pas dans la plupart des cellules: on voit quelques cellules pyramidales dont le long prolongement est pâle, granuleux, atrophié; en même temps le noyau paraît sur certaines d'entre elles séparé par un espace vide du protoplasma peu coloré. Ces cellules nerveuses ne sont pas rangées en couches régulières; elles sont éparses çà et là et sont en somme manifestement anormales; autour d'elles on aperçoit un réseau formé de fibrilles réfringentes, moins colorées, moins grosses, moins nombreuses que celles de la surface et de nombreux noyaux peu colorés qui appartiennent à des cellules de la névroglie dont le protoplasma n'est pas visible, sauf aux quelques points où il forme la figure étoilée bien connue.

L'examen des capillaires fournit des renseignements d'une grande importance. La grande majorité d'entre eux est complètement intacte; il n'y a pas de multiplication notable des noyaux de leur paroi; il n'y a pas comme dans la paralysie générale des fibres névrogliques nombreuses paraissant aboutir à leur paroi en s'épanouissant en forme d'entonnoir; il n'y a pas d'amas de noyaux prédominant autour d'eux; il n'y a pas autour d'eux de corps granuleux, pas plus que dans les autres parties du tissu. Il n'y a rien qui ressemble à une inflammation ou qui indique toujours comme dans la paralysie générale que les vaisseaux aient servi de conducteurs à la prolifération névroglique. Les capillaires passent au milieu du tissu anormal de la substance grise et au milieu du réseau névroglique sans modification bien marquée à leur structure habituelle; mais quelques-uns d'entre eux paraissent dilatés et quelques-uns ont

1. RENAUT, *Traité d'histologie pratique*. Paris, 1889. 1er fascicule, pp. 190 et suiv.

leurs parois notablement plus épaisses; cela a lieu dans les points plus altérés, où les fibres névrogliques sont grosses et serrées, vers la surface de la circonvolution. Il est intéressant de remarquer aussi que si ces capillaires sont encore assez nombreux dans le tissu gris relativement sain, ils font, au contraire, presque entièrement défaut là où le réseau névroglique a complètement envahi la circonvolution. On ne trouve plus alors que quelques capillaires qui ont d'ailleurs, je le répète, une apparence normale pour la plupart. Là où la couche névroglique est totalement anormale, on voit, comme nous venons de le signaler, des capillaires à parois épaissies. Si nous rapprochons ce fait de l'altération de quelques capillaires de cet autre qu'il y a réellement fort peu de vaisseaux dans les points envahis par la névroglie, nous en conclurons que la modification des parois doit être la marque du début d'un processus de destruction de certains capillaires. Et en effet à un fort grossissement on trouve dans le réseau çà et là des restes de capillaires à parois peu colorées, amorphes, presque obturés, coupés en travers ou coupés en long, encore plus difficiles à apercevoir : ce sont alors des fragments très courts, transparents, dans lesquels on soupçonne un reste de canal. En un point nous avons vu entre des faisceaux un capillaire très dilaté avec paroi épaisse et transparente. J'insiste sur ce fait que ces altérations se trouvent là où la névroglie est très anormale.

La substance blanche où l'on voit quelques fibres à myéline est également envahie par un réseau de fibrilles; on y trouve de nombreux noyaux sans apparence de cellules étoilées et une artère coupée en travers complètement saine.

Ainsi, en résumé, nous constatons que la circonvolution est altérée dans toute son épaisseur; la substance blanche est excessivement amoindrie et modifiée dans sa constitution; la substance grise, amoindrie aussi, paraît renfermer deux parties : l'une où il y a des cellules nerveuses anormales entre lesquelles on aperçoit des fibrilles névrogliques, et l'autre exclusivement composée de névroglie bien plus développée (cellules et fibrilles d'une part et de l'autre réseau de fibrilles). Je rappelle qu'à l'état normal il y a à la surface même de l'écorce

une couche exclusivement composée de cellules et fibres de la névroglie, difficiles à bien voir par les procédés ordinaires, même celui de la coloration en masse (fig. 4), tandis que dans les couches où il y a des cellules nerveuses on ne peut arriver à apercevoir qu'avec encore plus de difficulté quelques fibrilles, celles-ci encore moins nettes que celles de la surface. Il semble qu'il y ait eu dans la circonvolution pathologique que nous étudions une augmentation totale et sur place de la névroglie; la couche la plus superficielle comme à l'état normal gardant son avance en fait de développement, et finissant par empiéter sur les couches sous-jacentes déjà anormales qui finissent par disparaître. Il faut aussi remarquer que dans le point le plus anormal les fibrilles de la surface sont plus grosses que dans la profondeur.

On voit donc que, morphologiquement, on peut suivre le développement des fibrilles de la névroglie, depuis le point où elles constituent encore des dépendances des cellules dites araignées jusqu'au moment où celles-ci forment un réseau et même des faisceaux. On a déjà signalé ces faisceaux, en dernier lieu M. Buchholz, qui semble encore les confondre d'une part avec le tissu conjonctif et d'autre part n'émet que dubitativement l'idée qu'il s'agit d'un développement dont le point de départ est dans les cellules dites araignées[1]. Ici, au contraire, on peut suivre ce développement directement; mais en outre, pour bien établir que ces fibrilles et faisceaux se différenciaient profondément du tissu conjonctif, nous avons essayé une réaction histo-chimique que M. Malassez nous avait conseillé de tenter. Je la rappellerai de nouveau. Nous avons placé les coupes contenant ces faisceaux et des coupes de peau étant restées le même temps dans le liquide de Müller (environ dix-huit mois) dans une solution de potasse dite à 40 p. 100 avant toute coloration. Au bout de dix minutes ces coupes

1. Buchholz, *Beitrag zur pathologischen Anatomie der Gliose der Hi nrinde. Arch. f. Psychiatrie*, t. XIX, 3 H. p. 591, 1888. A la page 594 : « *Nach der ganzen Art ihres Aussehens und dem Orte ihres Vorkommens würden wir aber diese Faserzüge nicht principiell von jenen Spinnenzellen zu trennen, sondern vielmehr nur als weitere Entwickelungsstadien eines und desselben Processes aufzufassen haben. An und für sich würde ja auch diese Umwandlung von Zellen der Bindegewebsgruppe in Fasern bei den vielfachen Analogien, Z.-B. Entwickelung des Narbengewebes kaum etwas Befremdendes an sich haben.* »

étaient lavées à l'eau distillée et on pouvait déjà voir qu'elles étaient devenues plus transparentes, la coupe de peau même apparaissait assez désorganisée. Elles furent placées ensuite dans le picro-carmin jusqu'à coloration, relavées à l'eau distillée et enfin soumises à l'action de l'acide acétique. La coupe de peau présenta tous ses faisceaux conjonctifs dermiques, pâles, gonflés, en partie détruits ; la coupe de la circonvolution laissa voir, au contraire, colorés et non gonflés les fibrilles et les faisceaux ; la coupe fut conservée dans la glycérine additionnée d'acide formique. La durée de 10 minutes est une affaire de tâtonnement ; elle dépend de la durée de l'imprégnation de la pièce par les bichromates. On voit donc que ces fibrilles et ces faisceaux ne se comportent pas comme les faisceaux de tissu conjonctif ; ils sont plutôt analogues aux fibres élastiques, sauf que celles-ci se colorent en jaune par le picro-carmin.

Des fragments frais du tissu sclérosé avaient aussi été placés dans l'alcool au tiers ; une dissociation grossière avec les aiguilles, après ce réactif, ne m'a jamais permis de voir de corps granuleux, mais montra facilement les fibrilles névrogliques. Avec le picro-carmin elles sont colorées en rouge plus ou moins foncé ; elles restent colorées et bien visibles, si on fait agir l'acide acétique comme on le fait pour mettre en évidence, sur une coupe, les noyaux, ce qui gonfle et décolore les faisceaux conjonctifs. Ainsi il y a une différence histo-chimique très nette entre ces faisceaux pathologiques et ceux du tissu conjonctif ordinaire. M. Ranvier avait d'ailleurs déjà montré dans son cours inédit du Collège de France que la névroglie normale de la moelle et le tissu conjonctif se comportaient différemment, *soumis frais* à l'action de l'acide acétique, celle-ci résistant, celui-là dissous. La macération dans l'eau froide fait disparaître la névroglie, tandis que le tissu conjonctif intra-fasciculaire d'un nerf est conservé encore. Les réactions que nous avons employées ont été depuis, comme nous le verrons plus bas, contrôlées à propos de la névroglie de la moelle par MM. Déjerine et Achard qui ont retrouvé les mêmes résultats que nous.

Il y a donc une différence profonde comme morphologie et

comme réaction chimique entre la névroglie et le tissu conjonctif ordinaire. Cela vient bien à l'appui de l'opinion soutenue par MM. Ranvier[1], Renaut[2], Vignal[3] que la névroglie est de provenance ectodermique (voyez les mémoires de Vignal).

L'examen de coupes d'une circonvolution du même cerveau beaucoup moins altérée, dont la forme, sinon le volume, était conservée, donne des renseignements utiles à comparer avec ceux que nous avons obtenus plus haut. Là encore la circonvolution est beaucoup plus petite qu'à l'état normal; la substance blanche est excessivement réduite (on n'y trouve plus que quelques fibres blanches); toute la préparation est remplie de noyaux beaucoup plus nombreux qu'à l'état normal et qui ne sont pas plus particulièrement dans le voisinage des vaisseaux. Les cellules nerveuses amoindries, sans prolongements, sont situées au sein d'un réseau qui a envahi toutes les circonvolutions, substances blanche et grise. Ces cellules dont les noyaux paraissent normaux ne sont pas disposées régulièrement, mais éparses, sans ordre et en quantité amoindrie; pas de grosses cellules. Le réseau devient dense à la surface sous la pie-mère; par places ce réseau à fibrilles plus fortes envahit la substance sous-jacente; autrement dit, la prolifération névroglique, ici encore, est plus avancée à la surface que dans la profondeur. Il y a peu de vaisseaux, un grand nombre sont sains; mais à la surface on peut apercevoir, quoique avec peine, de petits blocs parfaitement indépendants du réseau névroglique, dans lesquels on reconnaît des débris des capillaires dont les parois par leur épaississement ont comblé la lumière. Les quelques artérioles visibles dans la profondeur et la substance blanche n'ont rien; et il n'y a nulle part de corps granuleux. On voit donc qu'il s'agit ici d'un état moins intense de la lésion.

1. Ranvier, *De la névroglie* (*C. R. Ac. des sciences*, 1882) et *Traité technique*, 1re éd., pp. 1017 et suivantes.

2. Renaut, *Recherches sur les centres nerveux amyéliniques* (*Arch. de physiologie*, 1881, p. 593.)

3. W. Vignal, *Développement des éléments du système nerveux cérébro-spinal.* Paris, Masson, 1889. On trouvera reproduit dans ce travail d'ensemble toutes les recherches de l'auteur sur ce sujet.

Si nous examinons maintenant les préparations provenant d'un autre cerveau dont les circonvolutions présentaient un aspect moins anormal, nous pouvons y trouver un état encore moins avancé. L'envahissement névroglique part toujours de la surface au niveau de laquelle il y a toujours un réseau épais de fibrilles ; la première couche de Meynert est parcourue par des fibrilles nombreuses qui appartiennent encore à des cellules araignées fort visibles, munies de plusieurs noyaux et dont le protoplasma ne paraît pas si granuleux que dans la première préparation. La prolifération s'étend aux couches qui contiennent des cellules nerveuses ; celles-ci conservent leur forme, leur régularité d'arrangement ; elles sont seulement par places, là où les fibrilles névrogliques sont nombreuses, moins développées (?) avec des prolongements moins nets. Il semble que dans certains endroits les noyaux subissent une transformation particulière, les filaments chromatiques disparaissent, le nucléole est visible, mais le restant de la substance du noyau (voyez Flemming, *Zellsubstanz, Kern und Zelltheilung*, Leipzig, 1882) est coloré uniformément par le carmin ; les capillaires sont sains, sauf au niveau de la première couche envahie le plus fortement par la névroglie où leurs parois sont simplement épaissies.

Depuis, j'ai eu encore l'occasion d'examiner de nouvelles pièces provenant d'épileptiques, où à l'œil nu on retrouvait les mêmes lésions. Mais j'ai pu aussi pratiquer l'examen de cerveaux d'épileptiques qui ne présentaient aucune lésion apparente des circonvolutions ; le plus souvent, en cherchant bien, on pouvait trouver une légère induration ailleurs, ordinairement d'une olive, fait signalé depuis bien longtemps et sur lequel Schrœder van der Kolk [1] a bâti toute sa théorie bulbaire de l'épilepsie. Je ne m'occuperai pas des rapports de l'épilepsie avec la sclérose névroglique, ne voulant ici envisager que le côté histologique de la question.

J'ai déjà indiqué que sur deux cerveaux à circonvolutions normales à l'œil nu j'avais retrouvé au début, faiblement ac-

1. Schrœder van der Kolk, *Bau und Functionen der Medulla Spinalis und Oblongata, und nächste Ursache und rationnelle Behandlung der Epilepsie*. Trad. du hollandais en allemand, par Fr.-W. Theile. Braunschweig, 1859.

centué, le processus d'envahissement névroglique, ce qui m'avait permis de conclure que l'induration manifeste d'un point de l'encéphale était le signe d'une lésion plus ou moins diffuse microscopique, tout au moins chaque fois que cette induration était due à un processus analogue à celui que j'ai décrit longuement plus haut. Il m'a semblé d'ailleurs que cette lésion microscopique pouvait être soupçonnée sur les pièces durcies avec le liquide Müller, En effet, si avec un scalpel on racle la surface, on enlève de véritables lambeaux résistants, comme une membrane qui renferme de nombreuses fibrilles névrogliques très longues et très fermes. Il ne nous a pas paru qu'il fût possible d'obtenir un semblable résultat, du moins avec cette netteté, sur des cerveaux normaux qui ordinairement sont bien plus friables.

La préparation, dont je donne ici un dessin, provient d'un cerveau d'épileptique dont la lésion me paraît être assez typique pour que je la décrive en détail, n'ayant fait qu'indiquer ce faible développement névroglique dans mon ancienne note insérée dans le livre de M. Féré. Un fragment prélevé sur le pied de la première circonvolution frontale et débité en coupes présente simplement une exagération d'épaisseur et d'évolution (fig. 3) de la couche névroglique normale qui existe à la surface du cerveau. Un coup d'œil jeté sur la coupe du cerveau sain à côté, figure 4, qui représente seulement la partie la plus superficielle de la circonvolution, fait apprécier sans peine la différence. Je ferai immédiatement une remarque à propos de cette coupe de cerveau normal, c'est qu'il est très probable qu'à l'état *très frais* les fibres névrogliques sont plus nettes et peut-être plus nombreuses, comme me le fait croire l'examen d'un fragment cérébral recueilli dans une trépanation. Mais comme il s'agit d'une *comparaison* de deux cerveaux recueillis tous les deux, ou plutôt 24 heures après la mort, l'altération importe peu[1]. Je suis d'ailleurs porté à croire que le cerveau pathologique présentant une proliféra-

1. Il faut dire aussi que l'on peut voir par places un peu plus de fibrilles dans la couche la plus superficielle d'une écorce normale, surtout dans les sillons; mais cette couche n'a jamais atteint sur les cerveaux normaux que j'ai examinés l'épaisseur ni la netteté de celle de la figure 3.

tion névroglique pure, sans inflammation, résiste plus à la cadavérisation et aussi à l'eau du réactif, car on y voit certainement moins de vacuoles qu'à l'état normal.

La coupe que nous avons représentée figure 3, montre bien à un faible développement l'altération que nous avons étudiée plus haut. La couche de névroglie superficielle est plus épaisse qu'à l'état normal, constituée par des fibrilles plus nettes, plus réfringentes, prenant mieux le carmin, formant un réseau serré où on aperçoit avec difficulté des noyaux sans constater l'existence de figures étoilées. Dans la couche sous-jacente, première couche de Meynert, on voit éparses de nombreuses fibres de la névroglie et plusieurs noyaux appartenant à des cellules de soutènement. On y voit deux de ces cellules avec leur protoplasma granuleux, lequel est traversé par les fibrilles comme dans la moelle; enfin un capillaire qui a une apparence normale, sauf un peu large. On remarquera que, précisément, on ne voit pas de prolongement névroglique venant ou paraissant venir se fixer *sur* la paroi vasculaire.

Il semble ici que la lésion consiste tout simplement en un état moins embryonnaire de la névroglie se rapprochant de celui de la névroglie de la moelle [1]. Ici encore, j'insisterai de nouveau sur la grande différence que l'on trouve entre les états de la névroglie, dans cette sclérose particulière, et celle bien connue maintenant de la paralysie générale; j'y reviendrai plus bas, mais pour le moment je fais remarquer que sur ces dernières préparations nous ne trouvons aucun signe d'inflam-

Voyez pour la description de la névroglie normale et son origine :

Ranvier, *Traité technique.*

Vignal, mémoire déjà cité.

Exner, *Zur Kenntniss vom feineren Bau der Grosshirnrinde. Sitz. bericht d. K. Ak. d. Wiss. in Wien*, 1881. Bd. LXXXIII. III abth. H. 1-5, S. 151.

Gierke, *Die Stützsubstanz des Centralnervensystems. Archiv f. Mikr. Anatomie.* Bd. XXV, S. 441. Bd. XXVI. S. 129.

Meynert, *Psychiatrie,* trad. fr. Bruxelles, 1888, 1er vol., p. 61.

Golgi, *Sulla fina anatomia degli organi centrali del sistema nervoso.* Milano, 1886, passim.

Buchholz, *Beitrag z. Kenntniss der Hirngliome. Archiv f. Psych. u. Nerven Kr.*, Bd. XXII. H. 2. S. 385, 1890.

Weigert, *Bemerkungen über das Neurogliegerüst des Menschlichen Centralnervensystems. Anatomischer Anzeiger,* 1890, nº 19.

1. Voyez Ranvier, *De la névroglie. Arch. de physiologie*, 15 février 1883, p. 180.

mation, pas de prolifération de noyaux autour des vaisseaux ou dans les parois, pas d'altération des parois et pas de corps granuleux. Dans les cas analogues à celui de la figure 3 où les lésions sont peu accentuées, les cellules nerveuses paraissent à peu près saines [1]; elles sont peut-être plus granuleuses qu'à l'état normal (on sait combien il est difficile d'être sûr d'avoir affaire à une lésion réelle). Mais je n'ai pas vu cette vacuolisation du noyau que Mühr [2] a signalée et sur laquelle (est-ce la même?) Bewan Lewis [3] insiste tant. D'ailleurs ce dernier auteur emploie un réactif, l'acide osmique *très étendu*, qui a pour effet, par l'action de l'eau qu'il contient, de produire des vacuoles même à l'état normal. Quant aux fibres à myéline, nous les avons recherchées sur un autre cerveau porteur des mêmes lésions par le procédé nouveau de Vassale [4]; peut-être ce procédé n'est-il pas aussi sûr que les autres. Nous croyons pourtant pouvoir dire que si ces fibres sont conservées, elles paraissent moins nombreuses que dans un cerveau normal. Bien entendu, elles disparaissent complètement quand les lésions ont atteint un certain degré d'intensité, comme dans la circonvolution de la figure 2.

Tels sont les faits que nous avons observés. Il nous reste à en tirer la conclusion, à les interpréter et à les classer par rapport aux faits plus ou moins analogues qui ont été rapportés par les auteurs.

II

Pour ce qui a trait à la nature du tissu proliféré, nous croyons avoir démontré qu'il ne s'agit pas de tissu conjonctif, mais bien de névroglie ayant des caractères morphologiques

1. Comme nous n'avons examiné que cette partie prélevée sur le pied de la première frontale, ce qui suffit pour la compréhension de la nature histologique de la lésion, je n'entends pas affirmer que les cellules nerveuses soient partout saines ou à peu près. Il faudrait faire un long examen qui n'a pas d'utilité au point de vue où je me place, mais on conçoit très bien que la lésion puisse être plus avancée par places, compromettant les cellules pyramidales.

2. Muehr, *Beitrag zur Kenntniss der Encephalocele anterior. Arch. f. Psych. u. N. Kr.*, 1878, S. 131.

3. Bewan Lewis, *A Text-book of mental diseases*. London, 1889, p. 522.

4. Vassale, *Di una modificazione al metodo del Weigert. Riv. di Freniatria e Med. legale*, 1889, t. XV, fasc. 1, p. 102.

et chimiques bien tranchés : nous avons donc ainsi indirectement donné un appui à l'opinion qui veut que la névroglie et le tissu conjonctif soient de provenauces différentes.

Il n'était peut-être pas inutile de faire cette démonstration complète (Société de biologie, 2 mars 1889), non seulement morphologiquement, mais chimiquement, car les procédés d'Ewald et Kühne [1] n'avaient pas été appliqués aux tissus pathologiques, ou plutôt les résultats obtenus par Schultze et Rumpf tendaient à faire croire que le tissu proliféré anormalement se comportait comme du tissu conjonctif (*Centralblatt fur med. Wissensch.* 1878, cité par Ziegler) et bien que Klebs [2], se fondant sur la structure des gliomes, crût que la névroglie, dans ces cas, était de même nature que le système nerveux proprement dit, Witkowski [3] pouvait conclure que ce qui prolifère est du véritable tissu conjonctif, et Ziegler [4], dans son *Traité d'anatomie pathologique*, est aussi de cette opinion, ainsi que Obersteiner [5], qui parle des cellules de la névroglie comme étant du tissu conjonctif. Après nous, MM. Achard et Guinon [6], ont appliqué la réaction indiquée par nous pour démontrer la nature névroglique d'une sclérose diffuse.

1. Ewald et Kühne, *Die Verdauung als histologische methode, Verhandlung des natur. hist. — med. Vereins zu Heidelberg*, 1877, S. 451.

Id., *Ueber einen neuen Bestandtheil des Nervensystems, ibid.*, S. 457.

Kühne, *Kurze Anleitung zur Verwendung der Verdauung in der Gewebs analyse. Ibid.*, B. I, H. 2.

(Ces indications sont prises dans le travail de L. Waldstein et Ed. Weber, *Études histochimiques sur les tubes nerveux à myéline. Arch. de physiologie*, 1882, 2e s., t. X, p. 1.)

Waldstein et Weber disent dans leur mémoire que des fibrilles névrogliques prises dans la moelle d'un ataxique où elles étaient en nombre plus grand qu'à l'état normal (ils n'avaient pas mis la sclérose sur le compte de cette prolifération), se comportent vis-à-vis de la pancréatine tout autrement que la pie-mère.

2. Klebs, *Beiträge zur Geschwulstlehre*, etc. *Viertelj. f. die prakt. Heilkunde*, Bd. 133, 1877, S. 1.

Klebs admet la provenance ectodermique de la névroglie (*Die Krankhaften Störungen des Baues und der Zusammensetzung des menschlichen Körpers*, 1889, II Th. S. 427.

3. Witkowski, *Ueber die Neuroglia, Arch. für Psych.*, Bd. XIV, 1883, dit à la page 163 : « *Dasjenige was wuchert ist echte Bindesubstanz...* »

4. Ziegler, *Lehrbuch des allg. u. spec. Patholog. Anatomie.* 2er Th. 2e Auflage 1885.

5. Obersteiner, *Anleitung beim Studium dès Baues der nervosen Centralorgane*. Leipzig u. Wien, 1888, S. 150.

6. *Arch. de méd. expérimentale*, septembre 1889, t. I., p. 701.

MM. Déjerine et Letulle [1], à propos de la maladie de Friedreich, à la Société de biologie et dans le journal *la Médecine moderne*, ont complètement élucidé la question; ils ont montré d'abord que dans la moelle, dans toutes les maladies de cet organe il y a de la névroglie proliférée, mais que dans les cas où les vaisseaux sont altérés, il peut y avoir aussi de véritable tissu conjonctif, mais celui-ci est toujours complètement distinct et séparé du tissu névroglique, il forme seulement un manchon quelquefois très épais autour des vaisseaux (*tabes*). La maladie de Friedreich comme la syringomyélie, est constituée par la prolifération de la névroglie pure. Enfin M. Achard [2] a montré que dans les nerfs optiques il peut y avoir *deux sortes de sclérose* : la sclérose névroglique pure et la sclérose conjonctive. Dans ce dernier cas, les manchons du tissu conjonctif formés autour des vaisseaux acquièrent un développement tel qu'ils ne laissent plus entre eux que des débris de fibres nerveuses et de névroglie. On voit donc que notre première communication à la Société de biologie a été le point de départ d'une série de travaux qui mettent hors de doute la nature spéciale de la névroglie. Cette distinction fondamentale qu'on avait eu beaucoup de peine à établir, au moyen de l'anatomie normale, à tel point qu'elle n'est pas encore universellement adoptée [3], est au contraire complètement fondée par l'anatomie pathologique et si, comme vient de le faire tout récemment His [4], on venait encore soutenir la nature réel-

1. Déjerine et Letulle, *Sur la nature de la sclérose des cordons postérieur dans la maladie de Friedreich* (*sclérose névroglique pure*). *Bull. Soc. de biologie*, 8 mars 1890.

Id., *Étude sur la maladie de Friedreich. La Médecine moderne*, 17 avril 1890. n° 17, p. 321.

2. Achard, *Sur la sclérose névroglique. Soc. anatomique*, 16 avril 1890 (L'auteur arrive aux mêmes résultats que M. Déjerine); et *Sur la sclérose dans les nerfs optiques, Soc. anatomique*, 25 juillet 1890.

3. Dans un article tout récent (*Beiträg zur Kenntniss der Hirngliome, Arch. fur Psychiatrie*, B. 22. H. 2, S. 385, 1890), M. Buchholz, tout en paraissant se ranger à l'opinion de Gierke, donne les différentes opinions soutenues sur la provenance de la névroglie, par les différents auteurs. Nous remarquerons en passant que dans cet historique les noms de Ranvier, Renaut et Vignal ne se trouvent pas.

4. His, *Communication au Congrès internat. de médecine à Berlin*, cité par Weigert, Contribution à l'histologie path. de la névroglie, *Centralblatt f. Pathol. u. pathol. Anatomie*, 1er novembre 1890, n° 23, B. I, S. 729. — Weigert admet d'ailleurs dans ce travail la provenance ectodermique de la névroglie.

lement conjonctive du tissu de soutènement des centres nerveux, en la comparant par exemple au tissu conjonctif d'apparence particulière que M. Ranvier a décrit dans les nerfs périphériques, il suffirait d'examiner une préparation de tabes pour être frappé de la différence absolue que présentent la névroglie proliférée et le tissu conjonctif périvasculaire, qui se montrent *simultanément, mais séparés et sans empiétement l'un sur l'autre*.

Ma première conclusion est donc que ce qui a proliféré dans l'écorce des cerveaux que j'ai examinés est de la névroglie et non du tissu conjonctif. Cette conclusion doit d'ailleurs être étendue à toutes les maladies de l'écorce de cet organe où il n'y a jamais intervention simultanée du tissu conjonctif, comme la morphologie seule suffit maintenant à le faire reconnaître après la longue description de nos cas particuliers, contrairement à ce qui se passe dans les cordons de la moelle et dans le nerf optique, et excepté peut-être quand il y a lésion de la pie-mère concomitante. Ma deuxième conclusion est la constatation d'un fait négatif, c'est-à-dire qu'il ne s'agit pas ici d'une inflammation chronique actuelle. Quelle est donc la nature de la lésion? Comment faut-il la comprendre? Quelle place doit-elle prendre au milieu des autres altérations cérébrales ?

La connaissance de la nature intime de la lésion nous paraît découler de la comparaison des différentes préparations qui montrent des états différents de l'évolution névroglique. Il n'y a en somme que deux façons d'expliquer ces faits : ou bien il s'agit d'une ancienne inflammation éteinte, ou bien nous sommes en présence d'un trouble dans le développement et l'évolution de la névroglie dû à un vice ordinairement congénital.

Je ne crois pas que nous ayons affaire à une ancienne inflammation éteinte, car ces inflammations dans les centres nerveux semblent toujours laisser après elles des marques durables, comme dans ces cas d'hémiatrophie cérébrale où Marie, au bout de neuf ans, a encore trouvé des globules blancs en migration. De plus, si nous comparons les faits que nous avons trouvés à ceux de la paralysie générale par exemple, on

voit que la distribution de la névroglie n'est pas la même dans les deux ordres de cas. Dans la paralysie générale, il y a constamment des lésions névrogliques autour des vaisseaux ; ici au contraire, comme cela est très visible sur la figure 3, la prolifération de la névroglie est bien plus marquée à une certaine distance des capillaires. L'amas anormal de névroglie ne se trouve pas non plus prédominant dans les couches cellulaires, comme il semble que cela ait lieu dans la sclérose lobaire accompagnée d'hémiplégie (voyez la Planche de la thèse de Richardière). Enfin, il y a ce fait, c'est qu'alors que la prolifération de la névroglie est la plus intense dans la couche la plus superficielle, la pie-mère n'est pas adhérente comme cela a lieu si souvent dans les encéphalites. Je crois donc devoir me rattacher à l'hypothèse d'une lésion de développement ou d'évolution. Alors se présentent à nous trois sous-divisions de cette hypothèse : 1° il y a eu à un certain moment arrêt de développement des cellules et fibres nerveuses, avec prolifération secondaire exubérante de la névroglie ; 2° au lieu d'un arrêt, il y a simplement un amoindrissement dans le développement ou l'évolution des parties réellement nerveuses, le tissu de soutènement prenant le dessus et l'avance ; enfin 3° la névroglie se développe primitivement plus que les éléments nobles et les étouffe peu à peu, par un processus plus ou moins analogue aux tumeurs. Cette dernière interprétation se rattacherait à celle que l'on a donnée, de certaines lésions médullaires, en particulier de la syringomyélie [1]. Pour la comprendre, il suffit de comparer la figure 3 qui indique la lésion la moins avancée, aux préparations fournies par le second cerveau dont nous avons parlé, et à celle enfin donnée par le cerveau le plus altéré (figure 2 et fig. 1). Dans le premier cas, on voit que la couche névroglique superficielle est composée de fibrilles très nettes formant un réseau bien limité et d'une épaisseur notable. Au-dessous de lui se trouve, avec des capillaires sains, la première couche de Meynert intacte, sauf qu'on y voit un état de la névroglie plus développé qu'à l'état nor-

1. Pour la maladie de Friedreich, M. Déjerine admet que le trouble de développement gênant l'évolution des éléments nerveux, la névroglie au contraire prolifère plus abondamment.

mal. Dans le cerveau plus altéré le réseau superficiel est toujours net, mais on peut apercevoir des fibres anormales de névroglie jusque dans la couche des cellules. Dans la première couche de Meynert, les capillaires ont en partie leurs parois épaissies. Enfin, si nous considérons le cerveau le plus atteint, toutes les couches sont envahies jusqu'à un certain point, et par places; en outre le tissu relativement normal qui restait est complètement transformé en un réseau de névroglie; cet envahissement a fait disparaître un certain nombre de capillaires et les parties purement nerveuses sont atrophiées ou détruites.

M. Weigert[1] veut que dans tous les cas où il y a prolifération de la névroglie, ce soit l'atrophie primitive des parties nerveuses qui lui donne place. Si nous considérons un cerveau peu atteint, on doit alors, dans l'hypothèse de M. Weigert, se demander quelles sont les parties nerveuses qui par leur développement insuffisant ont permis à cette bande névroglique relativement épaisse de se former juste à la surface du cerveau, ou dans une olive ou encore dans les cornes d'Ammon qui sont le plus souvent atteintes? Ce n'est pas à nous de répondre. M. Weigert se fonde sur des vues théoriques : les deux sortes d'éléments se développant côte à côte en se contre-balançant, il admet que l'un ne peut prendre du développement aux dépens de l'autre, que si celui-ci a primitivement faibli. Il me semble pourtant que quand il s'agit d'hypothèse il est aussi simple d'admettre, que la névroglie peut aussi se développer d'une façon primitivement exubérante et atrophier secondairement les parties nobles, tout en admettant, bien entendu, l'existence des deux autres processus pour d'autres cas du tissu. A quel âge commencerait cette déviation interstitielle? S'arrêterait-elle ou durerait-elle pendant toute la vie? Autant de questions que je me contente de poser.

Cette manière de voir a d'ailleurs un défenseur en Ziegler[2], quand il dit qu'il peut y avoir une augmentation primitive du

1. WEIGERT, Analyse d'un article de Ribbert (*Ueber multiple Sclerose des Hirns und Rückenmarks, Virchow's Archiv*, Bd. 90, S. 243), in *Fortschritte der Medicin*. Bd. I, S. 154.
2. ZIEGLER, *Lehrbuch*, etc., 1885. S. 715 et 716.

tissu névroglique qui n'est pas à différencier du gliome, bien qu'il admette aussi que certains cas d'atrophie primitive des cellules nerveuses conduisent à la sclérose[1]. Je rappellerai, en passant, à ce propos les opinions de P. Meyer et H. Beyer[2] et de Volkmann[3] qui semblent admettre une sorte de processus intermédiaire entre l'inflammation et le gliome[4].

Ainsi ma première conclusion était que ce qui avait proliféré était de la névroglie de provenance ectodermique; la deuxième conclusion, qu'il ne s'agissait probablement pas d'une inflammation; enfin pour la troisième je proposerai l'hypothèse que la névroglie se développe par suite d'un *vice congénital.* C'est pour cette sorte de sclérose que j'ai appelée sclérose névroglique pure que je proposerais aussi de conserver spécialement le nom de *gliose*, avec l'intention de marquer ainsi qu'il s'agit là de quelque chose de spécial, peut-être voisin de la formation du gliome, mais en tous cas, qu'on admette ou non mon interprétation particulière, *constitutionnel et sous la dépendance ordinaire de l'hérédité.*

Je dois maintenant rechercher si dans la littérature nous trouvons des observations analogues aux miennes, ce qui nous conduira à essayer de séparer les unes des autres les différentes formes de sclérose cérébrale.

III

Mettant à part les lésions appelées souvent scléroses lobaires décrites dans l'hémiplégie spasmodique infantile dont nous nous occuperons plus bas, nous rapporterons seulement avec quelques détails les cas ayant une *certaine ressemblance*

1. *Id., loc. cit.*, p. 678.
2. P. Meyer und H. Beyer, *Ueber parenchymatöse Entzündungen im Centralnervensystem und ihre Beziehungen zur Gliome. Arch. für Psych.* 1882, S. 392.
3. R. Volkmann, *Gliom und secundäre Degeneration im Ruckenmarks*, etc. *Deutsches Archiv f. klin. Medicin.*, Bd. XLII, 1888, S. 433.
4. Les travaux de certains auteurs anglais, Habershon et Brinton, et de Hanot et Gombault, ont porté sur certaines scléroses conjonctives qui résulteraient, jusqu'à un certain point, d'un processus simplement hypertrophique du tissu conjonctif de l'organe (*Étude sur la gastrite chronique avec sclérose sous-muqueuse hypertrophique et rétro-péritonite calleuse — Arch. de physiologie*, 1882, cités dans F. Balzer, article sclérose du *Dict. de Jaccoud*, p. 662).

avec les miens, décrits sous le nom d'induration, atrophie partielle ou sclérose plus ou moins diffuse et accompagnés d'examen histologique.

Je n'ai d'ailleurs ni la prétention ni la possibilité de présenter un historique complet. Sans remonter à Pinel[1], Bouchet et Cazauvielh[2], Burgraave[3], Schrœder Van der Kolk[4], Demme[5], qui a contrôlé les observations de Schrœder Van der Kolk, nous citerons d'abord le travail de Duguet en 1862[6].

Celui-ci montra à la Société anatomique trois cas d'atrophie du cervelet chez des femmes épileptiques. Ce fut Vulpian qui examina les pièces au microscope et qui trouva que l'atrophie était due à la présence de fibrilles fines anormales par transformation, croyait-il, des fibres nerveuses avec atrophie des cellules nerveuses; les vaisseaux étaient sains dans la substance grise comme dans la substance blanche. Cornil[7] fit un rapport sur ces faits, où il rappela que Cruveilhier, dans son atlas et son traité, avait déjà parlé de cette altération, mais que ce fut Schnepf qui employa pour la première fois le nom de sclérose à propos d'une induration qu'il avait trouvée dans l'encéphale d'une idiote épileptique.

Cotard[8], dans sa thèse, envisage un peu confusément sans préoccupation histologique toutes les formes de sclérose cérébrale, mais il avait plus particulièrement en vue celles qui s'accompagnent d'hémiplégie spasmodique. Nous renvoyons d'ailleurs à ce remarquable travail, que l'on doit encore consulter, pour la bibliographie avant 1868.

Luys et A. Voisin[9] examinèrent des cas d'induration par-

1. 1822.
2. *Loco citato.*
3. BURGRAAVE, *Induration de l'encéphale,* etc., *dans l'épilepsie, Ann. Soc. méd. de Gand,* 1835, t. I, 54-65. (Ce travail ne se trouve pas à la bibliothèque de la Faculté.)
4. *Loco cit.*
5. DEMME, *Beiträge z. path. Anatomie,* Leipzig, 1852.
6. DUGUET, *Atrophie du cervelet. Bulletin Soc. anatomique,* 1862, pp. 9, 236, 469.
7. CORNIL, *Rapport sur trois faits de sclérose,* etc. *Bull. Soc. anat.,* 1863, p. 37.
8. *Loco cit.*
9. LUYS et A. VOISIN, *Contribution à l'an. path. du cervelet, du bulbe et des corps striés dans l'épilepsie. Arch. gén. de médecine,* déc. 1869, p. 641.

ticulièrement bulbaires, chez des épileptiques ; ces lésions sont décrites avec peu de détails et l'écorce cérébrale proprement dite n'a pas été examinée. A. Voisin reproduit ces résultats dans l'article ÉPILEPSIE du *Dictionnaire de Jaccoud*. Echeverria [1] décrit aussi des indurations dans le cerveau des épileptiques où il a constamment trouvé une prolifération du tissu conjonctif; malheureusement il décrit pêle-mêle des cas très dissemblables, y compris des gommes syphilitiques. Nous passons d'ailleurs sur les théories qu'il adopte au point de vue du rôle du grand sympathique. — Nous ne trouvons pas d'examen histologique dans le mémoire de Hemkes [2]. Strümpell [3] décrit un cas fort intéressant de sclérose diffuse avec dureté manifeste du cerveau chez un homme de 66 ans alcoolique, qui devint épileptique à cette occasion. La prolifération de la névroglie, surtout autour des cellules nerveuses d'ailleurs normales sauf en volume, poussée jusqu'à la formation de faisceaux, était due à une inflammation intense; c'était une encéphalite chronique interstitielle avec leptoméningite, cellules migratrices dans les parois des vaisseaux; les espaces périvasculaires étaient fort agrandis. Il y avait en même temps de la néphrite interstitielle.

Je cite en passant la curieuse observation de Mühr [4], dont je reparlerai plus bas.

Sommer [5], dans un grand travail sur la sclérose de la corne d'Ammon chez les épileptiques, donne la description histologique d'une corne indurée ; il s'agissait d'un épileptique dément. La description n'est pas très claire, l'auteur n'a pas vu les rapports des cellules de la névroglie avec les fibrilles qui ont envahi le tissu et il croit qu'il s'agit là d'une sclérose inflammatoire chronique, car il a trouvé les vaisseaux malades (parois épaissies et brillantes). Nous ne parlerons pas ici de ses déductions par rapport à l'étiologie de l'épilepsie.

1. ECHEVERRIA, *On Epilepsy*, New-York, 1870, pp. 60, 65.
2. HEMKES, *Ueber Atrophie und Sclerose des Ammonshorns bei Epileptischen. Allg. Z. schf. f. Psych.*, Bd. 34, 1878, S. 678.
3. STRÜMPELL, *Ueber diffuse Hirnsclerose. Arch. f. Psych.*, Bd. IX, 1879. S. 268.
4. *Loco citato.*
5. SOMMER, *Erkrankung des Ammonshorns als ætiologisches Moment der Epilepsie. Arch. f. Psychiatrie*, Bd. X, S. 631, 1880.

Coulbault[1], dans sa thèse, rapporte un examen microscopique, fait par le professeur Bouchard, d'une corne d'Ammon sclérosée. Il a vu peu clairement les fibrilles; il a trouvé de nombreux corps amyloïdes et pas de corps granuleux; il y avait des noyaux plus nombreux dans les capillaires, lesquels en certains points étaient athéromateux (il s'agissait d'une femme de 66 ans dont l'intelligence était très affaiblie). Nous n'avons pu consulter la thèse de Erler[2]. Hartdegen[3] a trouvé, chez un nouveau-né porteur d'un spina-bifida sacro-lombaire, de petites plaques d'induration disséminées à la surface des deux hémisphères. Il y avait en même temps des tumeurs dans les ventricules latéraux et une leptoméningite purulente à la base du cerveau. La lecture de ce travail nous fait croire qu'il s'agit là probablement de gliome réel, aussi bien à la surface du cerveau que dans les ventricules.

Pollak[4], chez une enfant idiote avec symptômes complexes, a trouvé des indurations disséminées de l'écorce dont il ne donne pas d'examen microscopique.

Brückner[5] donne une observation de sclérose multiple tubéreuse à propos de laquelle nous reviendrons plus bas en parlant des recherches de Bourneville.

Claus[6], chez une épileptique, a trouvé une induration d'une des cornes d'Ammon avec atrophie du cervelet; il y avait en même temps méningite cérébelleuse. Il a trouvé des signes d'inflammation dans le cervelet (capillaires remplis de noyaux), mais il ne dit pas si la corne d'Ammon présentait aussi des signes inflammatoires et il n'a pas examiné l'écorce cérébrale.

1. Coulbault, *Des lésions de la corne d'Ammon dans l'épilepsie.* Th. de Paris, 1881.
2. Erler, *Ueber diffuse Hirnsclerose*, In.-Diss. Tübingen, 1881. (Manque à la bibliothèque de la Faculté.)
3. Hartdegen, *Ein Fall von multipler Verhärtung des Grosshirns*, etc. *Arch. f. Psych.*, Bd. XI, 1881, S. 117.
4. Pollak, *Congenitale multiple Herdsclerose*, etc. *Arch. f. Psych.*, Bd. XII, 1882, S. 157.
5. Brückner, *Ueber multiple tuberöse Sklerose der Hirnrinde. Arch. f. Psych.*, Bd. XII, 1882, S. 550.
6. Claus, *Zur Casuistik der Erkrankungen des Centralnervensystems. Arch. f. Psych.*, Bd. XII, 1882, S. 669.

Pozzi[1] a publié un examen de Brissaud à propos d'une cirrhose atrophique granuleuse disséminée des circonvolutions cérébrales qu'il considère comme unique. Il s'agissait encore ici d'une épilepsie avec démence chez un individu de 64 ans. Brissaud croit qu'il s'agit d'un processus inflammatoire chronique éteint; il y avait peu de vaisseaux, les cellules nerveuses ne paraissaient ni atrophiées ni malades, quoique en petit nombre; mais il semble que les fibrilles aperçues n'aient pas été très nettement séparées, dans l'esprit de l'auteur, du restant du tissu; il n'y avait pas non plus de dégénérescence secondaire. Pozzi compare cette altération avec l'atrophie du foie; pour lui, il s'agirait ici d'une cirrhose mixte.

Greiff[2] décrit assez vaguement les lésions qu'il a trouvées, accompagnées d'altérations vasculaires; mais dans un autre travail postérieur[3], à propos d'une femme de 65 ans qui aurait eu des accès d'épilepsie (?) (*Anfälle*), dont il a eu occasion d'examiner le cerveau, il dit que la sclérose granuleuse disséminée est une affection parente de la sclérose multiple tubéreuse sur laquelle il cite Hartdegen, Brückner, Pollak et Pozzi. Il a trouvé, dans son propre examen, deux sortes de taches scléreuses, et quoiqu'il n'attache pas une grande importance au rôle des vaisseaux, il croit pourtant que dans l'une des espèces de ces taches le processus aurait son point de départ dans les vaisseaux; il est d'ailleurs peu explicite sur la constitution de la sclérose qu'il décrit.

Fürstner[4], en 1884, a examiné deux cas[5] de gliose de l'écorce cérébrale, accompagnée de cavités dans cette sub-

1. Pozzi, *Sur un cas de cirrhose atrophique granuleuse disséminée des circonvolutions cérébrales*, *Encéphale*, 1883, p. 155.

2. Greiff, *Ueber diffuse und disseminirte Sklerose des Centralnervensystems, und über fleckweise glasige Entartung der Hirnrinde. Arch. f. Psychiatrie*, Bd. XIV, 1883, S. 286.

3. *Id.*, *Ueber einen Fall von disseminirter granulöser Sklerose. Neurolog. Centralbl.*, 1884, n° 5, S. 97 et n° 6, § 125.

4. Fürstner, *Ueber Gliose der Hirnrinde, IX Wandersammlung Südwestdeutscher Neurologen und Irrenärzte in Baden-Baden am* 14 juni 1884, in *Neurolog. Centralbl.*, 1884, S. 305.

5. Il y a, dans le compte rendu du *Neurologisches Centralblatt*, « *Zwei Fälle* »; mais dans le travail de Fürstner et Stühlinger (voyez plus loin), Fürstner dit qu'il n'a présenté qu'un cas, qu'il décrit de nouveau avec trois autres. Il y a probablement une erreur du *Centralblatt*.

stance grise. Il y aurait deux stades dans l'évolution du processus : d'abord beaucoup de névroglie (*abnorm viel Glia*), *aussi* sur le parcours des vaisseaux et des corps amyloïdes ; dans le deuxième stade, disparition de ces corps amyloïdes, et alors on voit, dit-il, le réseau de plus en plus serré ; en même temps que des noyaux autour desquels il y a un amas de protoplasma avec prolongements constituant des cellules araignées colossales ou des éléments en forme de long fuseau ou de poire. Le réseau devient plus épais et il se forme des cavités avec une coque fibreuse comme dans la syringomyélie ; à travers les cavités passent des vaisseaux. Le fait que c'est surtout l'écorce qui est intéressée, l'intégrité des vaisseaux, le ramollissement et la formation des cavités, dit M. Fürstner, doivent faire séparer cette affection de la sclérose ordinaire.

Nous n'avons pu consulter la thèse de A. Berg[1]. Nous arrivons maintenant à un grand travail de Fürstner et Stühlinger[2] où nous trouvons quatre observations (dont une déjà décrite, voy. la note 4, p. 327) excessivement complexes de malades à la fois épileptiques, tabétiques, ou présentant des phénomènes variés du côté de la moelle et du cerveau et généralement déments. On voit donc qu'il s'agit de cas peu simples ; les auteurs ont trouvé à l'autopsie une sclérose diffuse avec formation de cavités ; ils ont une grande difficulté à classer leurs observations et ils ne seraient pas éloignés de faire pour leurs quatre malades un groupe particulier qui se trouverait entre la paralysie générale et la sclérose en plaques, mais dont le début remonterait à la vie intra-utérine. Pour eux, la gliose serait due à une leptoméningite. Le processus général est l'altération prédominante de la couche la plus superficielle de l'écorce et ils attribuent à la transformation de leucocytes émigrés la genèse des cellules araignées. Ces cellules araignées forment du tissu conjonctif qui étouffe par place les vaisseaux ; ceux-ci s'oblitèrent par épaississement de leurs parois et on ne trouve plus comme résidu, disent les auteurs, que des tractus

1. A. Berg, *Zur Casuistik der diffusen Hirnsclerose*, In.-Diss., Dorpat, 1886 (manque à la bibliothèque).

2. Fürstner et Stühlinger, *Ueber Gliose und Höhlenbildung in der Hirnrinde*, *Arch. f. Psych.*, Bd. XVII, 1886, S. 1.

de tissu conjonctif dont des deux côtés partent de nombreux prolongements. La leptoméningite, qui pour eux serait le point de départ de la maladie, serait une leptoméningite fœtale. Dans leurs quatre cas il y avait une hérédité énorme, et trois de leurs malades ont manifesté dès le plus jeune âge des troubles du système nerveux central.

Nous passons rapidement sur le cas de Buss [1] dont l'examen est fort incomplet. P. D. Koch [2] ne désigne pas minutieusement les lésions qu'il a vues dans un cas d'idiotie consécutif, croit-il, à l'emploi du forceps. La première couche de Meynert est hypertrophiée; les cellules motrices atrophiées dans la circonvolution frontale ascendante gauche (bras droit paralysé, épilepsie); les vaisseaux sont normaux.

Schmauss [3], dans un long article sur la sclérose cérébrale diffuse, ne donne pas de renseignements très clairs sur la nature de la sclérose. Il conclut pourtant qu'il s'agit d'inflammation chronique interstitielle, tantôt avec participation des parois vasculaires, tantôt avec celle du tissu interstitiel avec formation de tissu cicatriciel et il donne les indications bibliographiques que je cite en note [4]. Il est probable que son cas rentre dans ceux de l'hémiatrophie cérébrale, car il a trouvé des dégénérescences secondaires dans la moelle.

Buchholz [5] a examiné un cerveau induré avec de petits kystes dans la substance grise; la pie-mère était enflammée, mais on ne dit pas si elle était adhérente. L'auteur a trouvé des signes d'inflammation, des cellules migratrices, et, comme nous l'avons dit plus haut, il ne semble pas séparer nettement

1. Buss, *Ueber einem Fall von diffuser Hirnsclerose mit Erkrankung des Rückenmarks bei einem hereditär syphilitischen Kinde. Berliner klin. Wochenschr.*, 1887, n° 49, S. 921 et n° 50, S. 945.

2. P.-D. Koch, *Ein Fall von Idiotie in Folge von Application der Zange. Neurol. Centralbl.* 1887, S. 49.

3. Schmauss, *Zur Kenntniss der diffusen Hirnsclerose. Virchow's Archiv*, Bd. 114, S. 154.

4. Strümpell (déjà cité).

Kelp, *Hirnsklerose. Deutsch. Arch. f. klin. med.*, Bd. X.

Erler (déjà cité).

Echeverria, *Sclerosis of both anterior frontal convolutions without aphasia. New-York med. Record*, march. 1 (année).

Schüle, *Deutsch. Archiv f. klin. Med.*, VIII, S. 223. (Celui-ci pense que les fibrilles se développent aux dépens d'une masse homogène.)

5. Buchholz (déjà cité), *Arch. f. Psych.*, Bd. XIX, S. 591.

la névroglie du tissu conjonctif; il ne tire d'ailleurs pas de conclusion de son examen, et celui-ci n'est accompagné d'aucun renseignement clinique.

Dans ces derniers temps, M. Mairet[1], dans ses leçons sur l'épilepsie procursive, qu'il attribue à des lésions du cervelet, donne un examen microscopique d'un cervelet sclérosé. M. Guibert, qui a fait l'examen du cerveau altéré et du cervelet, n'a pas compris la signification des faisceaux qu'il a vus, car il en fait des faisceaux conjonctifs. Les vaisseaux du cerveau sont sclérosés, mais pour le cervelet il a retrouvé exactement, dit-il, les mêmes lésions que M. Vulpian a décrites dans le cervelet de Clavel, une des maladies observées par M. Duguet (voy. plus haut), dans laquelle il est expressément noté que les vaisseaux des deux substances paraissent sains; de telle sorte qu'il est impossible de savoir exactement si dans le cas de M. Mairet les vaisseaux étaient malades ou non.

Nous trouvons un cas avec examen histologique peu détaillé d'une sclérose corticale diffuse chez un enfant par William N. Bullard[2], qui ne paraît pas devoir être comparé avec nos cas, car l'auteur dit qu'il s'agit d'une inflammation comme dans la paralysie générale.

Je citerai ici le récent travail de C. Hammarberg[3], qui a examiné un cas d'atrophie du cervelet à propos de laquelle il dit textuellement : « La substance fondamentale est épaisse, elle est constituée par de la névroglie et des éléments élastiques. » Il ne parle pas de l'état des vaisseaux; il croit que le processus est dû à une méningite. Il ajoute à cette description un historique qui est la partie la plus intéressante du mémoire; parmi ces auteurs[4], les uns attribuent l'atrophie et la sclérose du cer-

1. Mairet, *Épilepsie procursive. Rev. de méd.*, 1889, p. 147, 641, 741.

2. William N. Bullard, *Diffuse cortical sclerosis of the brain in children. The Journal of nerv. and mental disease*, 1890, n° 11, p. 699.

3. C. Hammarberg, *Atrophie und Sklerose des Kleinhirns. Nordiskt medicinskt Arkiv*, t. XXII, n° 23, 1890, p. 1.

4. Hitzig, *Ziemssen's Handbuch*, 1878. Nothnagel, *Topische Diagnostik der Gehirnkrankheiten*, 1879.

Claus, *Archiv f. Psychiatrie*, Bd. XII. S. 685 (cite un cas de Donald Fraser et un de Sepilli) et S. 682.

Borell, *Arch. f. Psychiatrie*, Bd. XV. S. 268.

Rumpf, *Beiträge zur pathologischen Anatomie des centralen Nervensystems. Arch. f. Psychiatrie*, Bd. XVI, S. 435.

velet à une inflammation; les autres, au contraire, à *un arrêt de développement*. C'est pour ne pas étendre démesurément notre travail que nous citons ces faits d'après M. Hammarberg, sans recourir directement aux sources, comme nous le faisons toujours.

Enfin M. Buchholz [1], de nouveau, a examiné trois cas de gliose (deux épileptiques, une femme paranoïaque) où il a trouvé une prolifération de la névroglie qui étouffe les éléments nerveux. Le compte rendu du *Neurologisches Centralblatt* ne donne pas d'autres détails.

On voit que nous avons beaucoup de peine à retrouver, parmi les descriptions si complexes que nous venons de mentionner, des observations semblables aux nôtres (Duguet, Pozzi, Buchholz...). Il semble que si la sclérose que nous avons décrite est fréquente, particulièrement chez les épileptiques, son analyse histologique est pour le moins rare, bien que Ziegler [2], comme nous l'avons déjà dit, parle rapidement de certaines scléroses spéciales, les unes dues à une atrophie simple sans inflammation (du cervelet chez des épileptiques) et les autres (p. 715 et 716) qui ne doivent pas être différenciées du gliome. Mais la grande majorité des observations décrites plus haut rentrent certainement dans l'inflammation chronique. Leur étude n'en est pas plus claire pour cela; c'est peut-être le sujet le plus embrouillé de l'anatomie pathologique : que sera-ce si nous y ajoutons tous ces faits de scléroses lobaires, de durcissements partiels, d'induration chez les alcooliques, les vieillards, d'arrêts de développement; si nous y ajoutons, comme

SCHULTZE, *Ueber einen Fall von Kleinhirnschwund mit Degeneration im verlängerten Mark und im Rückenmark* (*Virchow's Arch.*, Bd. CVIII, H. 2).

KIRCHOFF, *Ueber Atrophie und Sklerose des Kleinhirns. Arch. f. Psychiatrie*, Bd. XII. S. 647.

FERRIER, *Functions of the Brain*, 2e éd. London, 1886.

SOMMER, *Zur Kasuistik der Kleinhirnssklerose. Arch. f. Psychiatrie*, Bd. XV, S. 252.

INGELS, *Arrêt de développement du cervelet chez un aliéné* (*Bulletin de la Soc. de méd. mentale de Belgique*, 1884, n° 35).

HITZIG, *Uber einen Fall von halbseitigem Defekt des Kleinhirns. Arch. f. Psychiatrie*, Bd. XV, S. 267.

1. BUCHHOLZ, *Ueber die Gliose der Hirnrinde*, 63e *assemblée des naturalistes et médecins allemands. Neurologisches Centralblatt*, 1890, 15 oct., n° 20, p. 636.

2. *Lehrbuch.*

rentrant (et c'est justice) dans le cadre de la sclérose cérébrale, toute lésion où il y a prolifération de la névroglie! Nous ne nous arrêterons pas à rechercher si dans certains faits il n'y a pas superposition de deux processus distincts de prolifération névroglique; nous ne chercherons pas à débrouiller un à un chaque cas que nous avons rapporté, ce qui ne nous est pas possible, n'ayant que des descriptions et non les préparations sous les yeux. Il vaut mieux, croyons-nous, tenter une classification provisoire qui serve surtout pour des recherches ultérieures en embrassant d'un coup d'œil d'ensemble toutes les variétés, et en montrant ce qu'on aurait dû faire pour interpréter chaque cas en particulier. La sclérose cérébrale, comme on le voit, à l'heure actuelle, est un véritable chaos qui restera tel, si l'on continue à accumuler sans discernement les observations les unes sur les autres.

Bien que nous ayons mentionné, avec les autres, des descriptions où l'on trouve le bulbe ou le cervelet altéré, ma classification ne s'appliquera qu'aux lésions de l'écorce grise, pour lesquelles le nom de sclérose cérébrale sera pris dans toute son extension, ce qui veut dire tous les cas de prolifération de la névroglie avec ou sans induration palpable.

IV

Il nous semble, après ce que nous venons de dire, que nous pouvons diviser tout d'abord les cas de prolifération névroglique en deux classes : ceux qui sont inflammatoires, les mieux étudiés, et ceux qui ne le sont pas.

Parmi les scléroses inflammatoires simples, nous indiquerons rapidement la sclérose en plaques qui est manifestement d'origine vasculaire (voyez Babinski, *Recherches sur l'An. path. de la sclérose en plaques*, etc., *Archives de phys.*, 1er sem. 1885, p. 186); nous citerons ensuite la paralysie générale qui d'ailleurs n'aboutit pas à une induration bien marquée de l'encéphale [1].

1. Consultez les mémoires de : Schultze, *Ueber die Beziehungen der multiplen Sklerose des Centralnervensystems*, etc. *Arch. f. Psych.*, Bd. XI, S. 217, et Claus, *Zur Casuistik der Erkrankungen des Centralnervensystems. Arch. f.*

Malgré les discussions qui ont eu lieu et que je n'ai pas à rappeler ici, pour moi, Mendel [1] a raison de la considérer comme une encéphalite interstitielle, et le cas de Greppin [2] vient confirmer cette manière de voir, car il a trouvé dans un fait de paralysie typique à marche rapide que les modifications inflammatoires vasculaires et du tissu de soutènement l'emportaient de beaucoup sur les quelques lésions, trouvées en même temps, des fibrilles nerveuses. A côté de ce groupe nous mettrons les encéphalites et méningo-encéphalites simples, toxiques ou infectieuses (voy. plus haut le cas de Strümpell, par exemple). M. Pilliet [3] dans un travail sur les encéphalites chroniques de l'enfance, a rapporté des cas très intéressants de cet ordre ; il se tient d'ailleurs sur la réserve quant à la nature des lésions scléreuses qu'il a observées.

Chez les épileptiques devenus déments, MM. Bourneville, d'Olier et Brissaud [4] ont trouvé que les lésions étaient caractérisées par une méningo-encéphalite. Dans les démences, l'encéphalite est-elle primitivement interstitielle ou secondaire à une destruction lente et partielle des éléments nerveux ? Il est bien possible que comme pour la paralysie générale (voyez plus bas) et aussi pour certaines encéphalites on doive accepter les deux interprétations comme se rapportant à deux classes de faits distincts. C'est une question ouverte encore ; nous devions signaler rapidement notre incertitude.

Nous venons de parler des lésions vasculaires et névrogliques primitives. Dans les discussions qui ont eu lieu sur la paralysie générale, on sait que certains auteurs veulent faire jouer le premier rôle à la fonte des fibrilles nerveuses de la substance grise. Les deux observations de Zacher [5] semblent bien montrer qu'un certain nombre de fois les choses se pas-

Psych., Bd. XII, 1882, S. 669, où l'on trouve des observations de sclérose en plaques terminée par la paralysie générale.

1. Mendel, *Die Progressive Paralyse der Irren*. Berlin, 1880.

2. Cité par Zacher, *Neurolog. Centralbl.*, 1891, n° 3, p. 76.

3. Pilliet, *Contribution à l'étude des lésions histologiques de la substance grise dans les encéphalites chroniques de l'enfance. Arch. de neurologie*, 1889, n° 53, p. 177 et n° 54, p. 333.

4. Bourneville, d'Olier et Brissaud, *Contribution à l'étude de la démence épileptique, Arch. de neurologie*, t. I, 1880-1881, p. 213.

5. Zacher, *Ueber zwei Fälle von acuter Paralyse. Neurolog. Centralbl.*, 1891, n° 3, p. 68.

sent ainsi : la réaction vasculaire et interstitielle n'est alors qu'une affaire secondaire. Il en est aussi probablement de même dans d'autres encéphalites.

Il nous reste enfin à nous occuper de cette forme qui a été l'objet de travaux nombreux et qui est liée à l'hémiplégie spasmodique infantile ; dans ces cas, c'est la disparition rapide des cellules nerveuses motrices avec toutes ses conséquences ultérieures qui donne le caractère particulier à la lésion. Le travail de Jendrassik et Marie[1], Richardière[2], l'article de M. Marie[3] et le dernier mémoire américain de William Osler[4] sont les sources auxquelles je renverrai pour la description de la lésion[5].

Cette hémiplégie peut être produite par des lésions diverses[6] et particulièrement, comme l'avait dit Cotard, par des plaques jaunes, kystes et infiltrations celluleuses, porencéphalie et sclérose lobaire primitive (la méningo-encéphalite quelquefois). Toutes ces lésions relèvent d'altérations vasculaires d'origine inconnue ; mais dans la sclérose lobaire, Marie a constamment retrouvé des corps granuleux, même à une époque très éloignée du début de la maladie. L'altération primitive capitale est la lésion de la cellule nerveuse suivie constamment d'une réaction vasculaire et interstitielle .Il nous semble avec Strümpell[7] que ce processus est très analogue à la poliomyélite antérieure infantile.

1. JENDRASSIK et MARIE, *Contribution à l'étude de l'hémiatrophie cérébrale. Arch. de phys.*, 1er sem. 1885, p. 51.

2. RICHARDIÈRE, *Étude sur les scléroses encéphaliques primitives de l'enfance.* Th. de Paris, 1885.

3. MARIE, art. *Hémiplégie spasmodique infantile, Dict. encyclopédique.*

4. WILLIAM OSLER, *The cerebral paralysies of children*, Philadelphia, 1889.

5. Comparer encore les faits de :

KAST, *Z. Anatomie der cerebralen Kinderlähmung Arch. f. Psych.*, Bd. XVIII, H. 2.

STRUMPELL, *Ueber die acute Encephalitis der Kinder. Jahrb. f. Kinderheilk.*, 1884.

DANILLO, *Encéphalite parenchymateuse avec atrophie partielle. Arch. de neurologie*, t. VI, 1883, p. 217.

WALLENBERG, *Veranderungen d. n. Centralorgane in einem Falle von cerebraler Kinderlähmung. Arch. f. Psych.* Bd. XIX, H. 2, 1888, S. 297.

ZACHER, *Ueber einem interessanten Hirnbefund,* etc., *Arch. f. Psych.*, Bd. XXI, H. 1, S. 38.

6. Voir la 2e obs. de Kast (*loc. cit.*) et le fait de Hoven, *Beitrag z. Anatomie der cerebralen Kinderlähmung. Arch. f. Psych.*, Bd. XIX, H. 3, S. 563, 1888.

7. *Loco citato.*

Rissler[1], dans un travail tout récent, croit, pour cette dernière maladie, à la lésion primitive des cellules nerveuses avec inflammation secondaire qui pourrait de nouveau altérer d'autres cellules. Nous ne rechercherons pas si l'altération vasculaire peut quelquefois amener d'abord une fonte cellulaire, comme quelques auteurs le pensent: on voit toute la complexité de la question.

Nous signalons enfin rapidement la réaction névroglique qui suit le traumatisme, le ramollissement, l'hémorrhagie ou l'irritation due à une tumeur ou un corps étranger.

Examinons maintenant la prolifération névroglique non inflammatoire. Il nous faut citer d'abord, à côté de la gliose prise dans notre sens, la sclérose hypertrophique ou tubéreuse. MM. Bourneville et Brissaud[2] les premiers, Brückner (déjà cité; celui-ci cependant a trouvé des signes d'inflammation, et la prolifération sous-épendymaire est attribuée par lui à l'inflammation chronique; y aurait-il des cas de sclérose inflammatoire revêtant l'aspect macroscopique de la sclérose tubéreuse?), Schüle[3], en ont rapporté des exemples. On trouvera dans la thèse de Thibal[4] une observation inédite de M. Bourneville et un résumé de la question. M. Thibal ne croit pas avec Brissaud qu'il s'agisse d'un processus analogue à la sclérose atrophique; la sclérose tubéreuse aurait une marche particulière très rapide, elle serait due à une production de tissu scléreux à évolution hypertrophique, étouffant les éléments nerveux et les vaisseaux, empiétant par propagation sur la substance blanche dont le point de départ est dans la substance nerveuse seule, et non pas dans les vaisseaux ni dans les altérations méningées, mais dont la pathogénie exacte est encore complètement inconnue. L'auteur serait tenté d'en faire quelque chose d'analogue à ce que Virchow a décrit sous le nom de gliome dur.

Pour moi, il ne me semble pas qu'il y ait une différence

1. Rissler (John), *Contribution à l'étude des altérations du syst. nerveux dans la poliomyélite ant. aiguë. Nordisk med. Arkiv.*, t. XX, n° 22, 1889, p. 1.

2. Bourneville et Brissaud, *Contribution à l'étude de l'idiotie. Arch. de Neurologie*, t. I, 1880-1881, p. 391.

3. Schüle, *Traité clinique des maladies mentales*, trad. fr., 1888, p. 490.

4. Thibal, *Contribution à l'étude de la sclérose tubéreuse ou hypertrophique.* Th. de Paris, 1888.

si tranchée entre la sclérose tubéreuse et l'atrophie scléreuse que j'ai en vue, comme on le comprend d'après l'hypothèse que nous avons présentée plus haut. A côté de ces deux sortes de scléroses hypertrophique et atrophique, je rangerai les faits dans lesquels l'arrêt ou l'amoindrissement de développement nerveux a conduit à la prolifération névroglique en admettant que mes cas ne rentrent pas dans ce dernier cadre. C'est alors que nous trouvons surtout des altérations si mal décrites (voyez notre historique) qui se traduisent cliniquement par l'idiotie, quelquefois l'hémiplégie seule, l'épilepsie, etc. Les lésions de développement peuvent porter primitivement sur le tissu nerveux ou être consécutives à d'autres lésions. Nous renvoyons sur ces points aux travaux que nous avons déjà cités et à ceux de Bourneville[1], Audry[2], Egger[3] (bibliographie), A.-W. Wilmarth[4]; de Bernardini[5] (bibliographie), Mühr[6], Koster[7], etc.

Il y a enfin deux ordres de faits qu'il nous faut mentionner : l'atrophie par manque de fonctionnement et l'involution sénile. Dans cette dernière, il y a certainement des causes complexes; cependant il paraît bien que ce qui joue le premier rôle c'est l'affaiblissement graduel de toutes les cellules actives du corps qui laissent peu à peu la place aux cellules et tissus d'ordre inférieur, comme est celui de soutènement[8].

Quant à l'atrophie par manque de fonctionnement, nous la mettons à cette place avec un point d'interrogation, car, dans le travail de M. Sibut[9], l'examen histologique de la circonvo-

1. Comptes rendus de son service de Bicêtre.
2. Audry, *Les Porencéphalies. Rev. de méd.*, t. VIII, 1888 (v. p. 560).
3. Egger, *Patholog. Anatomie des Idiotismus, Friedreich's Blätter f. gericht. Medicin.*, B. XL, 1889, S. 401.
4. A.-W. Wilmarth, *Report on the examination of 100 brains of feeble minded children. The Al. and neurologist*, october 1890, n° 4, p. 520.
5. Bernardini, *Ipertrophia cerebrale e idiotismo. Riv. Sper. di Freniatria*, vol. XIII, fasc. 1, 1887, p. 25.
6. Muhr, *loc. cit.*
7. Köster, *Ein Beitrag z. Kenntniss der feineren Path. Anatomie der Idiotie, Neurol. Centralbl.*, 1889, n° 10, p. 292.
8. Voyez Bewan-Lewis, *A Text-book of mental diseases*, London, 1889, pp. 454 et suiv. Voyez en outre un examen peu détaillé de Pierrot dans Bride, *Essai sur le sommeil et sur l'insomnie des vieillards*. Thèse de Lyon, 1888, p. 65.
9. Sibut, *De l'atrophie cérébrale partielle d'origine périphérique*, Paris, 1890, chez J.-B. Baillière.

lution atrophiée est peu détaillé, et quoique l'auteur dise (p. 44) qu'il a trouvé la même abondance des cellules de la névroglie que dans la circonvolution symétrique, nous devons attendre d'autres observations pour savoir si les fibrilles névrogliques sont réellement plus abondantes ou non dans ces points atrophiés.

Nous ferons, pour terminer cette esquisse rapide (n'ayant pas de préparations personnelles de toutes ces différentes lésions, nous sommes obligés, ce qui est bien insuffisant, de nous contenter des descriptions des auteurs) une remarque, à mon avis, capitale : *beaucoup de lésions sont mixtes*, non seulement une combinaison de scléroses inflammatoires d'origine différente, comme nous l'avons déjà fait entrevoir, mais aussi une superposition d'une inflammation à une prolifération névroglique non inflammatoire. Quand les faits sont simples, peut-être arrive-t-on à les distinguer entre eux, du moins au début, comme nous avons pensé le faire comprendre ; quand ils sont complexes, cela est-il possible ? Il y a donc encore beaucoup à faire pour arriver à une connaissance quelque peu précise de la sclérose cérébrale [1]. Nous avons simplement

1. Voici en un bref résumé les considérations générales que nous avons trouvées dans quelques auteurs sur les inflammations et scléroses de l'encéphale.

Cornil et Ranvier (*Manuel d'histologie pathologique*, t. Ier, 2e éd. 1881, p. 701) parlent simplement de la sclérose due à une encéphalite chronique.

Ziegler (*Lehrbuch*, etc., 1885, déjà cité) dit (pp. 715 et 716) que la sclérose diffuse peut arriver à la suite de l'atrophie, de la méningite, de l'inflammation : alors elle est secondaire. Il peut y avoir aussi une prolifération primitive (*primäre Zunahme des gliagewebes*) qui n'est pas séparable du gliome, mais les causes en sont inconnues; il y a aussi des cas d'atrophie simple du cervelet chez des épileptiques. A propos de la cicatrisation des plaies de l'écorce, il remarque que le processus dure des années.

Consulter Raymond (*Anatomie pathologique du système nerveux*, Paris, 1886, p. 166) et Rindfleisch, *Traité d'histologie pathologique*, traduction franç., Paris, 1888, p. 694. Ce dernier auteur semble vouloir faire jouer un rôle prépondérant à la prolifération inflammatoire du tissu de soutènement.

Arnozan (art. *Encéphalite* du *Dict. encyclop.*) divise l'encéphalite en aiguë et chronique. Il cite successivement, sans préoccupation histologique particulière, les encéphalites : congénitale, sclérose lobaire primitive chez les enfants, atrophique (forme hémiplégique), hypertrophique (qu'il paraît considérer comme le premier degré de l'atrophique), les porencéphalies, et enfin les encéphalites infectieuses et toxiques.

Obersteiner (*Anleitung*, etc. ; déjà cité p. 150) considère la névroglie comme du tissu conjonctif et il croit que la prolifération est due à la transformation des globules blancs en cellules névrogliques, processus inflammatoire.

Strumpell (*Traité de pathologie spéciale*, traduction de J. Schramme, t. II,

tenté ici de faire une *classification provisoire*, un *schéma* qui permette non pas de tant s'orienter au milieu des observations anciennes si disparates, mais bien plutôt d'éclaircir les nouvelles observations qui devront se produire, en partie à l'aide d'hypothèses vérifiables, toujours utiles comme l'a dit A. Comte.

1889; p. 370, 372, 398 et 416) signale la polio-encéphalite amenant l'hémiplégie infantile comme ayant une étroite parenté, sinon une identité absolue avec la poliomyélite antérieure des enfants. Contrairement à Mendel, mais avec Tuczek, Wernicke, il considère que dans la paralysie générale il y a d'abord une dégénérescence atrophique primitive des cellules et des fibrilles nerveuses; la prolifération névroglique est secondaire. Pour lui, la sclérose cérébrale diffuse, processus inflammatoire chronique, est une affection rare qui se manifesterait par des symptômes comme ceux signalés par Fürstner et Stuhlinger. Enfin, à propos de l'épilepsie, il refuse toute importance à la sclérose de la corne d'Ammon sans s'inquiéter d'ailleurs de sa nature histologique.

Klebs (*Die Krankhaften*, etc. (déjà cité, p. 427 et suivantes) admet la provenance ectodermique de la névroglie et divise ses cellules en petites cellules et en grandes cellules dites araignées. Les inflammations scléreuses ou parenchymateuses doivent être séparées des processus atrophiants. Ces inflammations ont deux formes : la forme multiple où il y a prolifération des grosses cellules et la forme diffuse où il y a prolifération des petites cellules. Le point de départ dans les deux cas est vasculaire, comme on le voit par la situation des plaques autour d'une veine ou par la prolifération des cellules autour des vaisseaux dans la forme diffuse. Il ne parle pas de l'hémiatrophie infantile. Nous ne donnons pas ici sa classificationde la poliomyélite antérieure (p. 290 et 294).

Lancereaux (*Traité d'anatomie path.*, t. III, 1889, p. 575) divise les encéphalites prolifératives en :

Sclérose artérielle (des vieillards);

Sclérose en plaques;

Sclérose lobaire (encéphalite interstitielle) qu'il semble séparer de l'encéphalite parenchymateuse de l'enfance, quoiqu'il prenne la description de Jendrassik et Marie;

Sclérose corticale ou périencéphalite diffuse (paralysie générale).

Encéphalite syphilitique; parait croire que la forme circonscrite et gommeuse comprend la sclérose hypertrophique de Bourneville, fait rentrer aussi certains cas de sclérose diffuse dans la forme scléreuse de la syphilis cérébrale héréditaire.

Bewan Lewis (*A Text-book of mental diseases*, London, 1889) fait, comme Golgi, jouer un rôle de conducteurs nutritifs à certaines cellules de la névroglie qu'il compare à des boueurs, balayeurs (Scavenger); pour lui l'atrophie sénile est due à l'involution idiopathique de la cellule nerveuse. Dans l'alcoolisme, excitation primitive directe de la névroglie. Pour la paralysie générale, il semble adopter la même théorie. Il rapporte un cas d'atrophie chez un idiot paralytique et épileptique qu'il attribue à une ancienne inflammation. (Voyez bien d'autres détails, p. 83, 454, 458, 525.)

Weigert (déjà cité), parlant des résultats obtenus avec sa nouvelle méthode qu'il ne publie d'ailleurs pas, affirme que la prolifération névroglique est toujours secondaire et déterminée par une altération prémonitoire du tissu parenchymateux. Il donne une classification des scléroses médullaires, mais il ne sépare pas nettement les unes des autres les différentes sortes de prolifération névroglique du cerveau. Son procédé servirait, d'ailleurs, à distinguer la névroglie du tissu conjonctif. Nous attendons la publication de la méthode nouvelle qui confirmera, nous l'espérons, les résultats déjà acquis sans elle.

V

Conclusions générales. — 1° Dans l'écorce grise du cerveau, modifiée pathologiquement, les fibrilles et faisceaux que l'on peut rencontrer (autres que les fibres nerveuses) ne sont pas du tissu conjonctif. Ils se développent aux dépens de la névroglie, tissu de soutènement d'origine ectodermique.

2° Nous avons particulièrement décrit chez des épileptiques une variété de sclérose cérébrale dans laquelle la prolifération névroglique doit être rattachée à un vice de développement. C'est pour elle que nous proposons de conserver plus spécialement le nom de gliose, avec l'intention de marquer qu'il s'agit d'une altération ordinairement dépendante de l'hérédité et par conséquent constitutionnelle. Cette altération de la névroglie serait primitive (c'est notre hypothèse) et voisine de la formation gliomateuse.

3° Pour essayer de se retrouver au milieu du chaos que présentent les descriptions des auteurs, je propose une classification schématique que je résume dans le tableau suivant qui doit indiquer la première origine du développement névroglique. Le plus souvent, dans chaque maladie donnée il y a plusieurs causes à la prolifération. L'étude de ces faits doit être rattachée à celle de chaque lésion en particulier.

Tableau de la classification des scléroses cérébrales.

La prolifération de la névroglie dans l'écorce du cerveau est :

INFLAMMATOIRE

Primitive. .	Disséminée.	Scléroses en plaques.		
	Diffuse. . .	Paralysies générales. Méningo-encéphalites et encéphalites.		
Secondaire.	Partielle. . .	Par réaction contre les traumatismes, corps étrangers, tumeurs, hémorrhagies, ramollissements.		
	Diffuse. . .	Par disparition primitive des	Fibres nerveuses. .	Certains cas de paralysies générales et d'encéphalites.
			Cellules. .	Scléroses lobaires (hémiplégie infantile).
Mixte. . . .	Combinaison de processus inflammatoires qui doit le plus souvent se rencontrer dans les espèces citées plus haut.			

NON INFLAMMATOIRE

Primitive. .	Gliose. Tumeurs (?).	
Secondaire.	Arrêts de développement. Lésions d'évolution. Lésions d'involution. . . . . Troubles de nutrition. Inaction (?).	 Sénilité.

MIXTE

Combinaison de processus non inflammatoire et inflammatoire.

EXPLICATION DE LA PLANCHE

Fig. 1.

Circonvolution très altérée. Vue d'ensemble.

a, *a'*, Couche superficielle de névroglie.
b, Fibrilles névrogliques très serrées.
c, Faisceaux de fibrilles.
f, Substance grise.
e, Substance blanche.
d, Vaisseau coupé en travers.

Fig. 2.

Les faisceaux *cc'* de la fig. 1 à un fort grossissement, allant se perdre dans le réseau de fibrilles névrogliques.

Fig. 3.

Circonvolution saine à l'œil nu.

a, Couche de fibrilles compactes en long et coupées en travers.
b, 1re couche de Meynert où l'on voit des fibrilles fort nettes.
c, *c'*, Cellules araignées avec leur protoplasma traversé par des fibrilles.
d, Capillaire normal un peu dilaté.

Fig. 4.

Circonvolution normale.

a, Couche superficielle de cellules de névroglie ayant la disposition qu'indique Meynert.
b, Première couche de Meynert.
c, Cellule araignée (noyau plus coloré que dans la figure précédente).
d, Capillaire.

II

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES FONCTIONS DU PANCREAS

DIABÈTE EXPÉRIMENTAL

Par M. E. HÉDON

Agrégé à la Faculté de médecine de Montpellier.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR LANNEGRACE)

Il est bien démontré aujourd'hui que les symptômes du diabète sucré à forme grave se montrent chez les animaux après l'ablation du pancréas. Il est, de plus, hors de doute que ces phénomènes sont sous la dépendance immédiate de la suppression d'une fonction de cette glande. Dans un mémoire inséré dans un précédent numéro de ces *Archives*, j'ai exposé les résultats de quelques expériences de nature à confirmer la remarquable découverte de MM. Von Mering et Minkowski[1].

Mes premières recherches n'avaient qu'un but : suivre jour par jour l'évolution naturelle de la maladie créée par

1. HÉDON, *Extirpation du pancréas. Diabète sucré expérimental* (*Arch. de méd. exp.*, janvier 1891). — Ce mémoire était surtout un exposé de faits. J'indiquais seulement les principales théories proposées pour expliquer le diabète consécutif à l'extirpation du pancréas. L'existence dans le sang normal d'un ferment glycolytique, admise par M. Lépine, ne me paraissait pas encore démontrée ; et je distinguais le fait (destruction du sucre dans le sang) de l'hypothèse (action d'un ferment).

On sait que M. Lépine m'a reproché de n'avoir pas considéré comme un fait démontré l'existence du ferment glycolytique (*Arch. de méd. exp.*, mars 1891). Mais, pourtant, l'expérience qui doit lever tous les doutes n'a été faite par M. Lépine qu'après la publication de mon travail. (LÉPINE et BARRAL, *Sur l'isolement du ferment glycolytique*. Acad. des sciences, 23 février 1891.)

l'extirpation du pancréas, afin de pouvoir ensuite expérimenter avec fruit sur les animaux diabétiques. Les expériences que l'on peut faire aussitôt après l'ablation du pancréas laisseront toujours prise à la critique. Il fallait obtenir une guérison complète des chiens après l'opération. On sait par quel procédé j'y suis parvenu : en déterminant au préalable une sclérose du pancréas par une injection de paraffine dans le canal de Wirsung, les animaux supportent ensuite très bien le traumatisme opératoire nécessaire pour l'extirpation de la glande. Depuis la publication de mon premier mémoire, j'ai fait un grand nombre d'injections de paraffine dans le canal pancréatique. C'est la méthode qu'avait préconisée Schiff pour amener une dégénérescence du tissu glandulaire. Les résultats qu'elle m'a donnés diffèrent beaucoup de ceux qui ont été obtenus par ce physiologiste et me paraissent avoir une certaine importance pour l'étude des fonctions du pancréas. Leur exposé fera l'objet de ce mémoire.

Cl. Bernard, qui considérait l'extirpation du pancréas comme impraticable, avait cherché à détruire le tissu de la glande par l'injection de diverses substances et principalement de matières grasses dans le canal de Wirsung. « J'ai voulu chercher, dit-il dans son *Mémoire sur le pancréas*, à perfectionner cette méthode d'opération, parce que je suis convaincu que c'est là le procédé classique qu'il faudra employer pour détruire le pancréas et juger ainsi de ses fonctions par les troubles que sa destruction produit[1]. » Dans deux expériences seulement sur dix qui sont décrites par Cl. Bernard, les chiens ont survécu à l'injection de graisse dans le conduit pancréatique. A la suite de cette opération, ils présentèrent les troubles digestifs qui résultent de l'absence du suc pancréatique dans l'intestin, et une grande voracité. Mais tous ces phénomènes furent passagers. Vers le quinzième jour, les canaux excréteurs du pancréas se vidaient de la matière à injection et les animaux tendaient à revenir à l'état normal. Les autres chiens opérés succombèrent très rapide-

1. Cl. Bernard, *Mémoire sur le pancréas et le rôle du suc pancréatique dans les phénomènes digestifs*, 1856, p. 104.

ment à la péritonite. C'est pourquoi Cl. Bernard dit « qu'il faudrait trouver une substance qui ne produisît pas de péritonite aussi facilement que la graisse ».

Schiff a évidemment apporté une heureuse modification à la méthode en proposant d'injecter de la paraffine dans le conduit pancréatique. Les chiens guérissent, en effet, très bien après cette opération. Ainsi, sur trente expériences d'injections de paraffine que j'ai exécutées, quatre chiens seulement sont morts de péritonite, mais uniquement parce que la paraffine avait été portée à une température trop élevée. Les résultats obtenus par Schiff sont bien faits pour nous surprendre, étant en contradiction complète avec les phénomènes observés par Cl. Bernard. En voici le compte rendu résumé par M. Straus[1] : « Les chiens adultes, dans le pancréas desquels Schiff injecta de 16 à 27 centigrammes de paraffine, guérirent parfaitement, sans présenter d'amaigrissement ni de voracité exceptionnels; les fèces ne présentaient pas de graisse en plus grande proportion qu'à l'état normal, même avec une alimentation très riche en graisse. Néanmoins, à l'autopsie, on constatait toujours la destruction de l'épithélium glandulaire; le tissu de l'organe était même réduit, dans beaucoup de cas, à un simple cordon fibreux, renfermant des granulations de paraffine; chez les animaux adultes comme chez les nouveau-nés, le pancréas peut donc être détruit sans que la digestion en soit notablement affectée. »

Chez quelques animaux je n'ai pu, comme Schiff, constater aucun phénomène remarquable, à la suite de l'injection de paraffine dans le canal pancréatique. Mais dans la plupart des expériences on pouvait noter des troubles de la digestion et de la nutrition très accentués.

Les différences entre les résultats me paraissent subordonnées aux conditions expérimentales qui ne déterminent pas dans tous les cas le même degré d'altération du pancréas. On doit observer des phénomènes variables suivant la quantité de paraffine qui a pénétré, la température à laquelle elle a été

1. Schiff, Compte rendu des exp. faites au lab. de Florence (*in* giorn. *la Nazione*. Analyse, *Revue des sciences médicales*, de M. Hayem, par M. Straus, 1873.

portée, suivant que le canal accessoire de la glande a été obturé ou laissé perméable. Mais il suffit qu'il se produise chez plusieurs animaux, comme je l'ai observé, des modifications profondes de la nutrition pour que l'étude attentive les phénomènes acquière une grande importance.

Je dois dire toutefois que le procédé que j'employais dans mes expériences différait un peu de celui de Schiff, en ce que je pratiquais l'extirpation de la portion verticale du pancréas après avoir poussé l'injection dans le canal de Wirsung. En effet (ainsi que Cl. Bernard le fait remarquer) la matière à injection ne pénètre pas dans cette portion de la glande lorsqu'on introduit la canule de la seringue un peu trop avant dans le canal; car l'embouchure du conduit de la portion verticale de la glande dans le canal pancréatique principal se fait tout près de l'intestin. Cependant, quand on avait soin de lier le canal de Wirsung sur la canule au ras des parois du duodénum, la paraffine pénétrait très bien dans le conduit de la portion verticale du pancréas et, en enlevant ensuite cette partie de la glande, on pouvait s'assurer de la réussite de l'opération. Dans ce cas on trouvait un cylindre de paraffine remplissant complètement tout le canal central de cette portion et envoyant de fines ramifications dans les canaux secondaires. L'injection était poussée brusquement; la paraffine remplissait complètement tous les gros conduits, et se solidifiait presque immédiatement[1]. Du reste, pour empêcher son issue du canal pancréatique, on pratiquait deux ligatures, une de chaque côté de l'ouverture faite au canal pour l'introduction de la canule.

En combinant l'extirpation de la portion verticale de la glande à l'injection de paraffine dans le canal de Wirsung, on diminuait la fonction pancréatique encore plus que n'aurait pu le faire une simple injection; et tel était le but que l'on se proposait. Les phénomènes observés à la suite de l'opération dépendaient bien cependant de l'altération déterminée par

1. La matière à injection pénétrait plus ou moins loin dans les canaux excréteurs, mais jamais jusqu'aux acini de la surface de la glande. Dans un seul cas, l'injection fut poussée avec assez de force pour que la paraffine vint faire saillie en plusieurs points sous l'enveloppe péritonéale du pancréas.

l'injection dans la portion horizontale du pancréas ; car des expériences antérieures avaient appris que la simple ablation de la portion verticale de la glande (qui représente un peu moins de la moitié de l'organe entier) n'est suivie d'aucun phénomène appréciable et que, dans ce cas, la portion horizontale de la glande saine suffit amplement à l'accomplissement de toutes les fonctions du pancréas.

I

L'injection de paraffine dans le canal de Wirsung détermine une sclérose du pancréas. Si l'on enlève la glande huit à quinze jours après l'injection, on la trouve diminuée de volume ; sa consistance est très dure et ses lobules font saillie, ce qui lui donne un aspect bosselé. A ces signes macroscopiques, on reconnaît aisément une sclérose. L'examen histologique démontre que l'épaississement du tissu conjonctif se fait surtout autour des conduits excréteurs ; mais sur quelques pièces on voit que la sclérose a gagné les espaces interacineux. La lésion des acini est variable comme étendue. Dans la plupart des préparations on observe une altération profonde de l'élément glandulaire, consistant, soit en une prolifération, soit en une dégénérescence des cellules épithéliales. Sur une des coupes, on trouve que toute une partie de la glande a été convertie en tissu fibreux et que les cellules glandulaires ont presque totalement disparu[1].

Dans une expérience de Cl. Bernard, l'injection de graisse dans le conduit pancréatique détermina une atrophie de la glande si prononcée qu'il ne restait que les conduits excréteurs, dans toute une portion de l'organe (partie inférieure de la portion verticale ; voyez pl. 9 de son *Mémoire sur le pancréas*, *loc. cit.*) ; l'élément glandulaire était complètement atrophié. Je n'ai point observé de fait semblable. Toutefois,

1. L'étude de ces lésions paraît devoir être fort intéressante. Les préparations que M. le prof. agrégé Blaise a bien voulu faire ne sont pas encore assez nombreuses pour qu'il soit permis de les décrire en détail. Tel est l'avis de M. le professeur Kiener qui a bien voulu examiner ces préparations, obligeance pour laquelle je le prie d'agréer tous mes remerciements.

portée, suivant que le canal accessoire de la glande a été obturé ou laissé perméable. Mais il suffit qu'il se produise chez plusieurs animaux, comme je l'ai observé, des modifications profondes de la nutrition pour que l'étude attentive les phénomènes acquière une grande importance.

Je dois dire toutefois que le procédé que j'employais dans mes expériences différait un peu de celui de Schiff, en ce que je pratiquais l'extirpation de la portion verticale du pancréas après avoir poussé l'injection dans le canal de Wirsung. En effet (ainsi que Cl. Bernard le fait remarquer) la matière à injection ne pénètre pas dans cette portion de la glande lorsqu'on introduit la canule de la seringue un peu trop avant dans le canal; car l'embouchure du conduit de la portion verticale de la glande dans le canal pancréatique principal se fait tout près de l'intestin. Cependant, quand on avait soin de lier le canal de Wirsung sur la canule au ras des parois du duodénum, la paraffine pénétrait très bien dans le conduit de la portion verticale du pancréas et, en enlevant ensuite cette partie de la glande, on pouvait s'assurer de la réussite de l'opération. Dans ce cas on trouvait un cylindre de paraffine remplissant complètement tout le canal central de cette portion et envoyant de fines ramifications dans les canaux secondaires. L'injection était poussée brusquement; la paraffine remplissait complètement tous les gros conduits, et se solidifiait presque immédiatement[1]. Du reste, pour empêcher son issue du canal pancréatique, on pratiquait deux ligatures, une de chaque côté de l'ouverture faite au canal pour l'introduction de la canule.

En combinant l'extirpation de la portion verticale de la glande à l'injection de paraffine dans le canal de Wirsung, on diminuait la fonction pancréatique encore plus que n'aurait pu le faire une simple injection; et tel était le but que l'on se proposait. Les phénomènes observés à la suite de l'opération dépendaient bien cependant de l'altération déterminée par

1. La matière à injection pénétrait plus ou moins loin dans les canaux excréteurs, mais jamais jusqu'aux acini de la surface de la glande. Dans un seul cas, l'injection fut poussée avec assez de force pour que la paraffine vint faire saillie en plusieurs points sous l'enveloppe péritonéale du pancréas.

l'injection [illegible] des expériences [illegible] de la portion [illegible] moins de la moitié de l'organe [illegible] phénomène [illegible] zontale de la [illegible] sement de toutes les fonctions du pancréas.

L'injection de paraffine dans le canal de Wirsung détermine une sclérose du pancréas. Si l'on enlève la glande huit à quinze jours après l'injection, on la trouve diminuée de volume; sa consistance est plus dure et ses lobules sont saillants, ce qui lui donne un aspect bosselé. A ces signes macroscopiques, on reconnaît aisément une sclérose. L'examen histologique démontre que l'épaississement du tissu conjonctif se fait surtout autour des conduits excréteurs; mais sur quelques pièces on voit que la sclérose a gagné les espaces interacineux. La lésion des acini est variable comme étendue. Dans la plupart des préparations on observe une altération profonde de l'élément glandulaire, consistant soit en une prolifération, soit en une dégénérescence des cellules épithéliales. Sur une des coupes, on trouve que toute une partie de la glande a été convertie en tissu fibreux et que les cellules glandulaires ont presque totalement disparu[1].

Dans une expérience de Cl. Bernard, l'injection de graisse dans le conduit pancréatique détermina une atrophie de la glande si prononcée qu'il ne restait que les conduits excréteurs, dans toute une portion de l'organe (partie inférieure de la portion verticale; voyez pl. 9 de son *Mémoire sur le pancréas, loc. cit.*); l'élément glandulaire était complètement atrophié. Je n'ai point observé de fait semblable. Toutefois,

1. L'étude de ces lésions paraît devoir être fort intéressante. Les préparations que M. le prof. agrégé Blaise a bien voulu faire ne sont pas encore assez nombreuses pour qu'il soit permis de les décrire en détail. Tel est l'avis de M. le professeur Kiener qui a bien voulu examiner ces préparations, obligeance pour laquelle je le prie d'agréer tous mes remerciements.

dans plusieurs expériences, l'atrophie du pancréas fut très accusée ; et si j'ajoute que la portion verticale de la glande faisait totalement défaut, puisqu'elle avait été extirpée, on comprendra que les fonctions de l'organe devaient être encore plus restreintes que dans l'expérience de Cl. Bernard.

Sur ces pancréas sclérosés enlevés une quinzaine de jours après l'injection, on ne retrouve plus la paraffine dans les canaux. A la coupe de l'organe, on voit que les conduits excréteurs sont maintenus béants par la zone épaisse de tissu conjonctif qui les entoure. On en fait sourdre du suc pancréatique en pressant entre les doigts le tissu de la glande. Dans un seul cas on retrouva la paraffine dans les conduits le vingt-cinquième jour après l'injection. La paraffine est donc éliminée très rapidement. En effet, malgré les ligatures et même malgré la résection d'une portion du canal pancréatique, ce canal se rétablit et la paraffine est chassée dans l'intestin. J'en ai eu la preuve directe dans une opération d'extirpation du pancréas. Après l'ablation de la glande, j'engageai, dans l'orifice béant de la portion du canal pancréatique attenante au duodénum, une sonde cannelée et je la poussai du côté de la cavité de l'intestin; en la retirant, je ramenai un petit fragment de paraffine représentant encore le moule du canal et le fil de soie qui avait servi à faire la ligature. Sur un autre animal on constata la présence d'un fragment de paraffine assez volumineux dans la cavité péritonéale.

Bien plus, si l'on n'enlève le pancréas que très longtemps après avoir fait l'injection de paraffine (trente à quarante jours) on peut trouver que le tissu de la glande a le même aspect et la même consistance qu'à l'état normal. En observant ce fait pour la première fois, je me pris à douter que, dans ces cas, la paraffine eût pénétré dans les canaux et que la glande eût passé par un état de dureté. Aussi, je fis une expérience pour savoir si réellement le pancréas pouvait reprendre sa consistance normale après avoir présenté une induration de son tissu.

Le 10 décembre 1890, je pratiquai chez un chien une injection de paraffine dans le canal de Wirsung et l'ablation de la portion verticale du pancréas. Le canal central de cette portion était rempli de paraffine jusqu'à son extrémité; l'injection avait donc parfaitement réussi.

Quinze jours après on fit une laparotomie exploratrice pour connaître l'état du pancréas. On trouva le tissu glandulaire très induré et manifestement sclérosé dans toute l'étendue de la portion horizontale, depuis la tête jusqu'à l'extrémité de la queue. La plaie fut recousue après qu'on eût simplement palpé le pancréas pour se rendre compte de sa consistance.

Le 24 février (76e jour), on pratiqua l'extirpation du pancréas. Le tissu de la glande était mou et un observateur non prévenu n'aurait trouvé aucune différence entre ce pancréas et un pancréas normal. On ne pouvait noter qu'une légère diminution de volume. Mais l'intégrité de la glande n'était qu'apparente : car l'examen microscopique décela une sclérose assez avancée.

Il résulte de tout cela que, jusqu'à présent, il a été impossible de déterminer, par une injection de paraffine, la destruction complète du pancréas, et qu'au bout de peu de jours le suc pancréatique était excrété dans l'intestin comme à l'état normal. Aussi, comme on va le voir, les troubles de la nutrition, à la suite de cette opération, sont-ils passagers ; dans un seul cas, ces troubles ont été persistants et ont atteint un degré d'acuité extraordinaire ; de plus, et c'est ce qui fait l'intérêt de cette observation, ils se sont montrés indépendants des troubles digestifs.

II

Après l'injection de paraffine dans le canal de Wirsung on observe les troubles digestifs qui sont dus à la suppression de la sécrétion du suc pancréatique ; mais au bout d'un certain temps, comme l'a vu Cl. Bernard, les matières fécales reprennent leur aspect normal. Toutefois, ce n'est pas sur ce point qu'ont porté principalement mes observations ; je voulais par l'examen de l'urine acquérir quelques notions sur les troubles de la nutrition déterminés par la lésion du pancréas et je cherchais, en particulier, si la glycosurie se montrerait comme après l'extirpation de la glande. L'expérience m'a démontré que les symptômes qui dépendent de la sclérose du pancréas et de l'obstruction de ses conduits (en outre des troubles digestifs) sont les suivants : amaigrissement très rapide, polyphagie,

polyurie, azoturie très accentuée et dans quelques cas glycosurie peu prononcée et passagère. Je prends parmi mes expériences deux observations où la glycosurie s'est montrée[1].

Expérience I. — Chien de 19 kil. Le 22 décembre 1890, injection de paraffine dans le canal de Wirsung et ablation de la portion verticale du pancréas :

Jours.	Urine de 24 h. cmc.	Urée de 24 h. grammes.	Sucre de 24 h. grammes.
4e.	350	25	0
5e.	570	28,7	0
6e.	760	23,6	0
7e.	675	22,1	0
8e.	890	28,3	0
9e.	1 010	35,5	0
10e.	940	33	2,08
11e.	1 200	35,5	0,6
12e.	905	18,8	0
13e.	870	23,8	0

14e. Extirpation du pancréas. Poids de l'animal 17k,500.

Expérience II. — Chien de 18 kil. Le 27 décembre 1890, même opération que sur le chien précédent. La paraffine avait bien pénétré; elle remplissait tous les canaux de la portion verticale extirpée.

Jours.	Quantité d'urine de 24 h. cmc.	Urée de 24 h. grammes.	Sucre de 24 h.	Poids de l'animal. kilog.
2e.	350	10,5	0	18
3e.	445	14,4	0	
4e.	655	23	0	
5e.	1 050	26,4	0	
6e.	950	34,3	0	
7e.	700	46,2	0	
8e.	490	19,6	5,97	16 800
9e.	775	31,15	0,3	
10e.	500	17,3	2,33	
11e.	565	18,9	1	
12e.	1 665	45,5	0	16 500
. . . .	. . . . . .	. . . . .	. . . .	. . . . .
38e.	800	14	0	17

Extirpation du pancréas.

Pendant les premiers jours la polyphagie fut très prononcée; on

1. Voyez à ce sujet ma note à l'Académie des sciences (séance du 6 avril 1891) et celle de M. E. Gley (même séance), *Sur les troubles consécutifs à la destruction du pancréas*, dans laquelle l'auteur expose des faits qui viennent confirmer mes expériences.

donnait une abondante nourriture de pain et de viande à l'animal; aussi, quoiqu'une partie des aliments ne subît pas de transformations dans le tube digestif, la quantité d'urée éliminée se montrait considérable. La perte de poids de l'animal était très rapide; le 12e jour elle atteignait 1k,500.

Le sucre, comme on le voit, ne parut dans les urines que pendant 4 jours, 5gr,97 de sucre en 24 h. est le chiffre le plus élevé que j'aie observé à la suite de l'injection de paraffine. Le 12e jour cette glycosurie cessa pour ne plus reparaître de toute la durée de l'expérience. Le 23e jour on fit ingérer 30 gr. de sucre de canne à l'animal. Il n'y eut pas de glycosurie ni le lendemain ni les jours suivants. Mais déjà les troubles digestifs avaient cessé; la polyphagie et l'azoturie étaient bien diminuées et l'animal commençait à augmenter de poids. Le 38e jour il paraissait se comporter comme un chien sain; il s'en fallait cependant encore de 1 kil. qu'il eût atteint son poids primitif. Il n'était point normal qu'avec la quantité de nourriture qu'on lui donnait cet animal n'augmentât pas plus vite de poids.

Dans d'autres expériences on observa exactement les mêmes phénomènes, moins la glycosurie :

EXPÉRIENCE III. — Chez un chien du poids de 17 kil. opéré le 10 novembre 1890 et qu'on observa pendant 76 jours avant de lui extirper le pancréas, on ne trouva pas un seul jour de sucre dans l'urine. Mais pendant les 11 premiers jours la quantité d'urée excrétée fut en moyenne de 31 gr. par 24 h. et la perte de poids fut de 2 kil. Cet amaigrissement s'accentua les jours suivants, quoique les aliments fussent bien digérés (du moins il paraissait en être ainsi au simple examen des matières fécales). Le 31e jour l'animal ne pesait que 14 kilog. Dans les jours suivants, il augmenta de poids, sa voracité diminua et il parut revenir à peu près à l'état normal.

On est tenté d'établir un rapprochement entre ces phénomènes et les symptômes du diabète insipide azoturique, surtout quand on voit apparaître la glycosurie pendant plusieurs jours, ainsi que cela peut se produire dans cette forme du diabète chez l'homme[1]. Mais cette assimilation ne peut pas être acceptée sans discussion.

Après l'extirpation totale du pancréas, M. de Dominicis[2]

1. LECORCHÉ, *Traité du diabète*. Paris, 1877, p. 618. L'auteur appelle l'attention sur la glycosurie plus ou moins passagère que l'on constate parfois dans le cours de l'azoturie.

2. MM. Reali et de Renzi ont aussi avancé à tort que la glycosurie ne se produit pas toujours chez le chien après l'extirpation totale du pancréas (*Com-*

vit que plusieurs chiens n'eurent jamais de glycosurie, mais présentèrent néanmoins tous les autres symptômes du diabète ; il en conclut que ces animaux étaient atteints de la forme du diabète dite insipide, mais ne donna aucune preuve à l'appui de son affirmation[1]. Je me permettrai quelques remarques à ce sujet. D'abord, lorsque l'extirpation du pancréas a été *totale*, la glycosurie se produit *toujours* : il n'y a pas d'exceptions. Si l'extirpation a été incomplète, la glycosurie fait défaut, mais on observe cependant les autres symptômes du diabète. Seulement, tous ces symptômes peuvent être mis sur le compte des troubles de la digestion qui relèvent de l'absence du suc pancréatique dans l'intestin, et leur assimilation avec les symptômes du diabète insipide devait tout au moins soulever quelques doutes ; car dans le diabète insipide azoturique à forme consomptive, l'amaigrissement, la polyphagie, ne se rattachent point à des troubles digestifs analogues à ceux qui proviennent de la suppression du pancréas; mais ces phénomènes dépendent d'une modification profonde dans les actes intimes de la nutrition, quelle que soit du reste cette modification dont nous ne connaissons pas la nature.

Après l'extirpation du pancréas, la polyphagie, pour si excessive qu'elle soit, peut bien n'être due qu'à l'insuffisance des transformations des aliments dans le tube digestif. Ainsi les expériences d'Abelmann[2], faites récemment sous la direction de Minkowski, nous apprennent qu'après l'extirpation incomplète du pancréas (la fonction digestive étant supprimée, sans que la glycosurie apparaisse), les aliments albuminoïdes en particulier n'arrivent à la résorption en moyenne que pour 54 p. 100. Pour atténuer les effets de la dénutrition qui résulterait de ces troubles digestifs, nous donnons aux animaux une nourriture quatre ou cinq fois plus considérable qu'à l'état normal. Il n'est point surprenant que les principes solides de l'urine, et en particulier l'urée, augmentent sous cette influence.

munication au Congrès médical de Berlin, 1890). C'est par erreur que, dans mon dernier travail, j'ai attribué cette communication à M. Cantani.

1. De Dominicis, *Extirpation du pancréas, ses effets sur la digestion et l'économie générale* (*Gaz. hebdomad. de médecine et de chirurgie*, 1890).

2. M. Abelmann, *Ueber die Ausnutzung der Nahrungsstoffe nach Pankreas extirpation*. Dorpat, 1890.

Dans les expériences que j'ai relatées plus haut tous les symptômes diabétiques se montraient avec intensité pendant la période dans laquelle on observait aussi les troubles digestifs, puis s'amendaient lorsque les matières fécales reprenaient leur aspect ordinaire. La dénutrition paraissait donc subordonnée à l'absence du suc pancréatique dans l'intestin. Il est vrai que les animaux ne revenaient point complètement à leur état normal aussitôt après que les troubles digestifs avaient cessé. Mais les phénomènes qu'ils présentaient n'étaient pas alors assez accentués pour que l'on se crût en droit de les comparer aux symptômes du diabète insipide. Était-il permis de rattacher l'azoturie à une altération du pancréas en tant que glande vasculaire sanguine, ainsi que cela doit être accepté pour la glycosurie? La démonstration de ce fait me parut longtemps impraticable. Enfin, dans une expérience, il fut possible d'obtenir un résultat quelque peu clair.

III

Sur un chien, à la suite de l'injection de paraffine dans le canal de Wirsung, les troubles de la nutrition furent extrêmement prononcés et persistants; ils amenèrent la mort de l'animal par consomption.

Expérience IV. — Chien adulte, poids : 19 kil. Très vigoureux, mais un peu maigre. Le 24 janvier 1891, injection de paraffine dans le canal de Wirsung et extirpation de la portion verticale du pancréas. L'animal est laissé libre, et n'est soumis à aucune observation. Le 2 février, on remarque qu'il est d'une très grande maigreur. Il est pesé, poids : 17kil,500. A partir de ce moment, on l'observe rigoureusement tous les jours. Le 3 février, son urine contient 5gr,1 de sucre; le 4 février 4gr,07. Puis la glycosurie cesse et ne réapparaît plus un seul jour de toute la durée de l'observation. Du 3e au 16e jour, la quantité moyenne d'urée de 24 heures est de 20 grammes. La voracité de l'animal est très grande, et, malgré l'abondance des aliments, l'amaigrissement fait de rapides progrès. Le 28e jour, le poids de l'animal est de 15kil,550.

Les matières fécales ne présentent point les caractères de celles qui proviennent de chiens opérés de l'extirpation du pancréas. Elles ne

donnent pas la réaction de l'amidon avec la teinture d'iode. Le 33e jour, on mélange 30 grammes de suif de mouton aux aliments fournis à l'animal. On ne trouve pas, les jours suivants, dans les matières fécales, une proportion de graisse plus grande qu'à l'état normal.

(L'ingestion d'une même quantité de graisse fait apparaître, dès le lendemain, une abondante stéatorrhée chez un chien privé de pancréas que l'on observe en même temps.)

La digestion ne semble donc pas être troublée. Pourtant la cachexie est extrême. Les os iliaques, les vertèbres, les côtes, la crête sagittale, font d'énormes saillies sous la peau. L'animal perd ses poils. Depuis quelques jours, il présente, au niveau de la région tarsienne de la patte antérieure gauche, un ulcère large comme une pièce de 5 francs, à bords décollés, laissant à nu les tendons. Cette plaie n'offre aucune tendance à la guérison.

La voracité de l'animal est extraordinaire, et telle que je n'en ai point encore observé de semblable, même chez les chiens qui avaient subi l'extirpation totale du pancréas. Pour lutter contre la dénutrition, on donnait journellement à ce chien 1 kil. de viande et 1 kil. de pain. Lorsque l'animal était mis en présence de cette énorme quantité de nourriture, il l'ingérait, sans même triturer les gros fragments de viande, avec un empressement incroyable : en moins de deux minutes, il avait tout dévoré. Une heure après, si on lui présentait encore de la nourriture, il se montrait tout aussi affamé. Quand on le faisait sortir de sa cage dans la cour, il mangeait avec avidité les matières fécales des autres chiens qui, il est vrai, contenaient pour la plupart beaucoup de principes nutritifs, parce qu'elles provenaient d'animaux qui avaient subi l'extirpation du pancréas.

Sous l'influence de la riche alimentation azotée, la quantité d'urée excrétée s'éleva, certains jours, à 60 grammes et plus. L'animal augmenta de poids (18 kil.) mais demeura toujours très maigre.

Le 11 mars, on commença l'expérience suivante, pour savoir comment l'azote des aliments était utilisé. On dosa pendant 7 jours tout l'azote des aliments et tout l'azote des excrétions (dans les matières fécales et dans l'urine), puis pendant 3 jours on ne donna plus à l'animal aucune nourriture, sauf de l'eau, et on continua à doser l'azote excrété. Le dosage de l'azote fut fait par la méthode de Kjeldahl. La nourriture se composait de : 1° viande crue (muscles de cheval) 1 kil.; 2° pain, 300 grammes.

La moyenne de plusieurs analyses donna, comme teneur en azote de ces aliments : viande 3gr,5 p. 100; pain, 1 gramme p. 100.

L'animal recevait donc journellement 38 grammes d'azote. Après l'avoir laissé à jeun toute la journée du 11 mars et l'avoir pesé (poids : 17kil,800) l'expérience commença le 12 mars. Les résultats en sont consignés dans le tableau page 353.

JOURS.	AZOTE DES ALIMENTS.	MATIÈRES FÉCALES.		URINE.				TOTAL DE L'AZOTE des excrétions.	DIFFÉRENCE en + ou en — entre la quantité d'azote des excrétions et la quantité d'azote des aliments.
		POIDS.	AZOTE qu'elles contiennent.	QUANTITÉ en cmc. p. 24 heures.	DENSITÉ.	URÉE en gr. p. 24 heures.	AZOTE total en gr. p. 24 heures.		
12 mars..	38	»	»	»	»	»	»	»	»
1er jour..	—	»	»	630	»	61,8	30,5	30,5	— 7,5
2e —	—	108	1,7	1 060	»	72,87	34,79	36,49	— 1,51
3e —	—	156	2,8	690	»	52,1	25,47	28,27	— 9,73
4e —	—	40	0,93	1 040	1 050	78,47	39,52	40,45	+ 2,45
5e —	—	125	2,34	970	1 040	42,16	20,53	22,87	— 15,13
6e —	—	55	0,85	790	1 058	62,56	30,88	31,73	— 6,27
7e —	—	113	2,01	730	1 060	65,5	30,11	32,12	— 5,88
8e —	0	0	0	1 070	»	107,00	51,5	51,5	+ 13,5
9e —	»	160	2,9	320	1 072	32,55	17,3	20,2	
10e —	»	0	0	280	1 076	26,5	15,5	15,5	
11e —	»	»	»	420	1 040	22,8	12,4	12,4	
Mort. . .	»	»	»	»	»	»	»	»	

On doit, pour exprimer les résultats totaux de cette expérience, prendre la moyenne des chiffres des 8 premiers jours, et même faire entrer en ligne de compte la quantité d'azote rendue dans les matières fécales le 9e jour. On voit ainsi que, pour une ingestion de 38 grammes d'azote, les quantités d'azote des excrétions sont en moyenne, pour 24 heures :

Matières fécales	1,69
Urine..	32,9
Total de l'azote des excrétions..	34,5

Il ne disparaissait donc en moyenne que 3gr,5 d'azote, qui pouvaient être fixés dans les tissus. Mais ce chiffre doit rentrer en partie dans les erreurs d'expériences, car si on pouvait doser tout l'azote des aliments on n'était point sûr de recueillir rigoureusement tout l'azote des excrétions. De fait, le poids de l'animal ne varia pas sensiblement pendant les 7 premiers jours. Mais le 9e jour, après 24 heures de jeûne, il n'était que de 16kil,700. Il y avait donc alors une perte de 1 100 grammes.

Les chiffres précédents sont l'expression de ce fait que la nutrition était profondément troublée, et que l'azote des aliments n'était pas utilisé par les tissus; car la digestion des matières albuminoïdes se faisait bien, puisque l'azote était résorbé dans l'intestin en moyenne pour 95 p. 100.

animaux, chez des chiens, qui, à la suite de divers ébranlements amenés par les vivisections, manifestaient une voracité très grande, la satisfaisaient largement, digéraient et faisaient, comme nous avons pu nous en assurer du chyme et du chyle, et cependant maigrissaient et ne tardaient pas à périr comme d'inanition. C'est ce qui peut arriver chez les diabétiques qui digèrent souvent très activement, mais se nourrissent mal. »

Cl. Bernard ne dit pas à la suite de quelles vivisections les animaux ont présenté ces troubles de la nutrition. Dans mon expérience, je ne pense pas que l'on doive regarder comme une cause banale de dénutrition l'opération qui a été pratiquée sur le pancréas ; car les phénomènes sont en somme les mêmes que ceux que l'on a pu constater dans les autres expériences ; seulement ils se sont montrés persistants, tandis qu'ils n'ont été que transitoires chez les autres animaux.

Je vais du reste maintenant rapporter une expérience à l'appui de ce fait, que la désassimilation est exagérée à la suite de la lésion du pancréas déterminée par une injection de paraffine dans le canal de Wirsung.

IV

Dans la plupart des expériences d'injection de paraffine dans le canal pancréatique, la quantité d'urée excrétée pendant les premiers jours après l'opération se montra beaucoup plus considérable qu'à l'état normal. Mais ce fait pouvait tenir uniquement à la polyphagie. C'est pourquoi je dus rechercher ce que deviendrait l'excrétion de l'urée chez un animal soumis au jeûne dès les premiers jours de l'expérience.

Expérience V. — Chien de forte taille. Poids : 20 kil. Le 25 février 1891, injection de paraffine dans le canal de Wirsung, et extirpation de la portion verticale du pancréas. Le 28 février, l'animal est complètement remis du traumatisme opératoire; on lui donne à manger. Le 1er mars commence la période de jeûne. La température de l'animal est normale (39° dans le rectum). Le tableau suivant résume les observations qui ont été faites à partir du 3e jour de jeûne.

Chez cet animal l'excrétion de l'urée se maintient donc à un chiffre élevé malgré le jeûne ; et même malgré la priva-

JOURS.	POIDS de L'ANIMAL (1).	PERTE de POIDS en 24 h.	PERTE de poids par kilogr. D'ANIMAL.	URINE. QUANTITÉ en 24 h.	URÉE en 24 h.	ACIDE phosphor.	EAU BUE.
	kilog.	grammes.	grammes.	cmc.	grammes.		cmc.
3e.. .	19 400	»	»	340	15,3	1,3	300
4e.. .	18 800	600	30,93	600	31,2	3,6	0
5e.. .	18 100	700	37,23	190	10,7	1,9	0
6e.. .	17 500	600	34,28	270	19,2	1,43	300
7e.. .	17 250	250	14,39	480	33	4,8	0
8e.. .	16 480	770	44,63	480	37,2	5,13	0
9e.. .	15 900	580	35,19	375	37,1	5,06	0
10e. .	15 250	570	35,84	360	35,1	4,3	0
11e. .	14 850	400	26,22	180	18	2,19	0

(1) Ces chiffres ne sont exacts qu'à 20 gr. près.

tion d'eau, la quantité d'urine éliminée est relativement considérable. Il est aussi remarquable de voir que l'excrétion de l'urée et des phosphates s'accroît du 7e au 10e jour. Cela ne peut se comprendre qu'en admettant un processus de désassimilation exagéré. Le 12e jour la quantité d'urine et d'urée tomba brusquement à un chiffre très bas (1gr, 3 d'urée); mais alors l'animal était presque complèment usé par la consomption et pouvait à peine se tenir debout. On lui donna alors du lait et quelques aliments solides d'une digestion facile. Malgré tous les soins, il succomba à la cachexie cinq jours après.

Du 4e au 11e jour, la perte de poids était en moyenne de 32gr,2 par kilog. d'animal en 24 heures, et la quantité d'urée excrétée par jour de 27gr, 6.

Un chien normal était en même temps soumis au jeûne comme témoin. Il n'était pas exactement comparable au premier animal ni comme poids (15k,400 le 4e jour de jeûne) ni comme embonpoint. Néanmoins, la différence entre les phénomènes observés est trop considérable pour qu'on puisse l'attribuer à une simple inégalité de taille entre les deux animaux. La diminution de poids pour ce chien était par jour de 26gr,3 par kilogramme d'animal et le chiffre de l'urée tomba très bas dès le 4e jour; il ne fut en moyenne que de 5gr,9 en vingt-quatre heures. On notait aussi cette différence dans les premiers jours de l'expérience; on pré-

sentait de l'eau aux deux animaux : le chien normal refusait de boire, tandis que le chien opéré manifestait une soif très vive.

V

J'ai pratiqué l'extirpation du pancréas sur deux chiens très longtemps après avoir injecté la paraffine dans le canal de Wirsung. Je me demandais si, dans ces conditions, les phénomènes consécutifs à l'extirpation seraient les mêmes que dans mes précédentes expériences. Chez un chien, on mit un intervalle de 76 jours entre l'injection de paraffine et l'ablation du pancréas ; mais l'animal mourut pendant l'opération, par suite de l'ouverture de la veine splénique, accident qu'il n'est pas toujours facile d'éviter. L'autre chien subit l'extirpation du pancréas le 38ᵉ jour après l'injection de paraffine. Il guérit parfaitement. Chez lui, l'évolution du diabète offrit des particularités remarquables. La première partie de l'observation est décrite Exp. II. En voici la suite à partir du moment où le pancréas fut extirpé.

Expérience VI (2ᵉ partie de l'exp. II). — 38ᵉ jour. Poids de l'animal, 17 kil. Extirpation du pancréas. Pendant 21 jours après l'opération, pas de sucre dans l'urine ; l'animal est complètement rétabli au bout de 8 jours. Il devient alors polyphage et azoturique, mais la glycosurie fait défaut. La consommation du sucre se fait bien pendant toute cette période ; ainsi le 16ᵉ jour, on mélange aux aliments 30 gr. de glycose ; le sucre ne passe pas dans l'urine ni le lendemain, ni les jours suivants. La glycosurie apparaît spontanément le 22ᵉ jour après l'extirpation. (Voir tableau ci-contre.)

J'arrête ici l'observation parce que l'animal est alors soumis à un régime alimentaire particulier dont je ferai connaître les résultats dans un autre travail. Le 46ᵉ jour le dépérissement n'est pas encore exagéré ; l'animal est assez vif, quoique faible ; il est devenu très irritable : il ne peut supporter la vue des autres chiens ; quand ceux-ci s'approchent de sa cage, il aboie constamment jusqu'à ce qu'il les ait chassés[1].

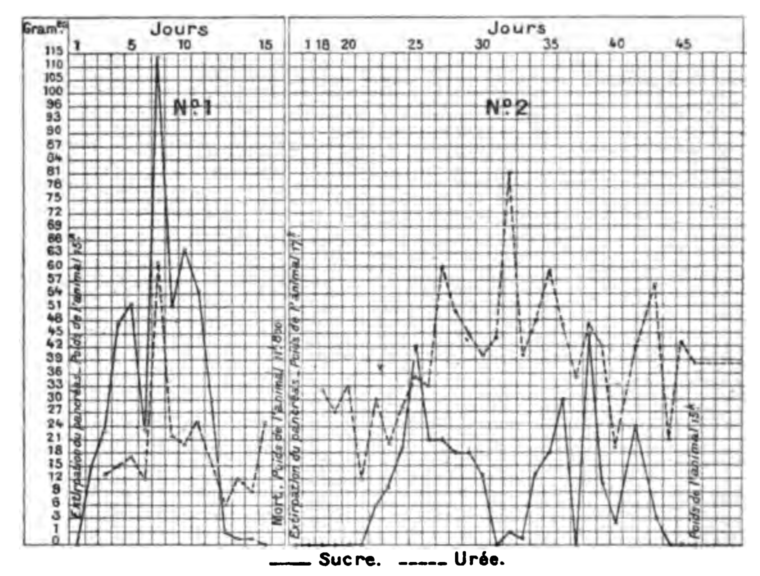
Dans cette expérience la glycosurie n'a donc débuté que

1. Aujourd'hui, 22 avril (78ᵉ jour) l'animal est encore vivant. Il est très cachectique ; mais il est probable qu'il vivra encore longtemps, grâce à la suralimentation. La glycosurie a complètement cessé, mais les autres symptômes diabétiques persistent.

JOURS.	QUANTITÉ D'URINE.	URÉE de la TOTALITÉ de l'urine.	SUCRE de la TOTALITÉ de l'urine.	ALIMENTATION.
	cmc.	grammes.	grammes.	
22e	1 380	30,08	6,07	Viande 500 gr. Pain 200 gr. + 1 lit. de lait.
23e	1 140	20,7	10,03	Id.
24e	1 680	28,3	19,3	Id. Poids de l'animal, 15 kilog.
25e	1 320	35,1	42,7	Id. L'animal ne mange plus le pain.
26e	1 130	33,2	21,8	Viande 1 kilog. + 1 litre de lait.
27e	1 410	59,7	21,8	Id.
28e	940	50,7	18,7	Id.
29e	920	45,6	18,3	Id.
30e	680	40,8	13,5	1 litre de lait seulement.
31e	1 100	44	traces.	Viande 800 gr.
32e	890	80,9	1,7	— 1 kilog. Poids de l'animal 15k,200.
33e	770	40,3	0,7	Id.
34e	870	48	14,7	Id. Soif vive.
35e	1 380	59,3	18,3	Id.
36e	1 330	47,8	30,05	Id.
37e	850	35,7	traces.	1 kilog. de viande.
38e	1 150	46,9	45,8	Id.
39e	740	42,6	11,7	Id.
40e	450	19,3	2,47	Id. { Pendant ces deux jours l'animal ne mange qu'une petite partie de ses aliments.
41e } 42e }	1 100	42,24	24,2	Id.
43e	1 350	55,8	3,1	Id.
44e	340	21,8	0	Id.
45e	680	43,7	0	Id.
46e	910	38,5	0	Id. Poids de l'animal, 15 kilog.

longtemps après l'extirpation du pancréas; de plus, elle a suivi une marche toute différente de celle que j'avais indiquée dans mes premières expériences. Dans les observations que j'ai relatées dans mon précédent mémoire, la courbe de la glycosurie s'élève assez régulièrement pendant une première période de la maladie, puis s'abaisse jusqu'à la mort de l'animal qui arrive rapidement comme conséquence de la cachexie. On trouve là, pour ainsi dire, l'évolution d'un diabète sucré aigu. (voy. pl. I, n° 1). Mais chez l'animal qui est l'objet de l'observation précédente, la glycosurie présente une série d'exacerbations et de rémissions, et certains jours fait même totalement défaut. Toutefois la quantité d'urée excrétée est toujours considérable et s'accroît même beaucoup pendant une des périodes où la glycosurie diminue (voy. pl. I, n° 2). La maladie revêt ainsi une forme chronique qui la rapproche davantage du vrai diabète sucré. On voit qu'il est impossible de

trouver dans les variations du régime alimentaire les causes des variations de la glycosurie.



Courbes de la glycosurie et de l'azoturie chez deux chiens, après l'extirpation totale du pancréas. — N° 1. Diabète à marche rapide avec prédominance du symptôme glycosurie. — N° 2. Diabète à marche lente avec prédominance du symptôme azoturie.

Ce n'est pourtant pas la première fois que j'observe ces intermittences dans la glycosurie. J'ai déjà relaté antérieurement une expérience dans laquelle on put constater la disparition spontanée de la glycosurie pendant une longue période de la maladie. Chez l'animal auquel se rapporte cette expérience le pancréas ne fut enlevé que le 21e jour après l'injection, et au bout de ce temps il était très altéré. Faut-il voir une relation entre ces faits et l'évolution particulièrement lente du diabète dans ces deux cas? On ne pourra répondre à cette question qu'en réalisant les mêmes conditions opératoires dans de nouvelles expériences.

Les faits que j'expose ne constituent que les éléments d'un travail dont l'exécution demanderait certainement plusieurs années. Peut-être pourra-t-on plus tard faire la synthèse de tous les résultats observés.

III

DE QUELQUES
ASSOCIATIONS MICROBIENNES DANS LA DIPHTHÉRIE

Par M. **H. BARBIER**

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR GRANCHER)

SOMMAIRE

I. — Aspects cliniques variables de la diphthérie. — Micro-organismes qu'on rencontre dans les exsudats pseudo-membraneux. — Rôles de ces micro-organismes pathogènes ou indifférents.

II. — Variétés de microcoques. — Streptocoque α. — Cas dans lesquels on le rencontre. — Caractères de ses cultures. — Streptocoque β. — Cas dans lesquels on le rencontre. — Caractères de ses cultures. — Sa virulence. — Expériences sur les cobayes. — Action sur la muqueuse vaginale du cobaye. — Inoculation simultanée sur cette muqueuse du streptocoque et du bacille diphthérique. — Coccus γ. — Cas dans lesquels on le trouve. — Cultures. Aspect microscopique. — Action sur la muqueuse vaginale.

III. — Angine diphthérique pure. — Diphthérie toxique.

IV. — Formes cliniques dans lesquelles on rencontre le streptocoque β. — Sa présence dans la gorge, dans les exsudats ; dans le nez : jetages dans le sang. — Examen négatif du sang pendant la vie. — Présence du streptocoque dans un cas d'endocardite, dans le tissu musculaire du cœur, dans le pus d'un adénophlegmon du cou. — Complications streptococciques. — Bronchite purulente, broncho-pneumonie; otites; arthrites. — Aspect clinique de l'angine associée (diphthérie et streptocoques). — Diphthérie streptococcique.

I

Les formes cliniques, que peut revêtir la diphthérie, sont, comme on sait, nombreuses et peu comparables entre elles. L'état de la gorge, l'existence des phénomènes secondaires, dits d'infection, — adénopathie, jetage, coryza, etc., — se présentent souvent avec des caractères si dissemblables, qu'on

serait tenté de voir dans chacun de ces types une maladie toute différente.

Or la connaissance, que nous avons aujourd'hui, des propriétés biologiques et pathogènes du bacille de Klebs-Lœffler, nous permet de concevoir une angine diphthérique pure, toujours la même dans ses caractères objectifs.

C'est celle qu'on obtient expérimentalement chez les animaux, le pigeon par exemple, en inoculant sur la muqueuse pharyngée, préalablement traumatisée, une culture pure de bacilles diphthériques; c'est celle qu'on peut observer également chez l'homme dans certaines circonstances.

En réalité, on trouve, le plus souvent, d'autres aspects, qui éloigneraient de l'esprit l'idée de diphthérie, n'étaient certains points de rapprochement cliniques et la présence, dûment constatée, dans ces cas, du bacille. Néanmoins l'opinion s'impose que la diphthérie n'est plus seule en jeu; que d'autres micro-organismes, trouvant dans la muqueuse déjà malade du fait de la diphthérie ou dans les exsudats qui la recouvrent, un terrain favorable, peuvent à leur tour entrer en scène, et donner lieu à des accidents contemporains de la diphthérie, mais sans rapports immédiats avec elle.

Ces cas complexes représentent les *formes infectieuses* de la *diphthérie*, qu'on a pu si justement opposer aux *formes toxiques* (Grancher[1]), dans lesquelles le bacille diphthérique, seul en jeu, agit, comme on sait, uniquement par ses toxines.

Parmi les micro-organismes qu'on rencontre dans la gorge de diphthériques, il en est qu'on trouve constamment pendant un temps variable, puis qui disparaissent. Ils ne correspondent pas à un type clinique défini, et se montrent même dans les cas les plus dissemblables. Aussi peut-on, jusqu'à nouvel ordre, les considérer comme des parasites accidentels, car on conçoit que beaucoup de germes de l'air et de la bouche puissent s'y rencontrer.

D'autres, au contraire, ne se retrouvent que dans des types identiques d'aspect et de marche; leur présence semble bien influencer la lésion locale et les phénomènes généraux. Il ne

1. Leçon clinique inédite.

s'agit plus d'hôtes sans importance, mais bien de véritables agents pathogènes, dont il faut tenir compte; car on les retrouve non plus seulement sur les muqueuses, mais dans les humeurs et dans les tissus.

Avant la découverte de Klebs et de Lœffler, et depuis leurs travaux, tous les observateurs qui ont étudié la diphthérie ont signalé l'existence des microcoques dans les fausses membranes, dans le tissu conjonctif et musculaire environnant, dans les vaisseaux lymphatiques; dans le sang, le cœur, le foie, le rein; et dans d'autres organes, obstruant par place les capillaires sanguins.

La connaissance de ces associations microbiennes serait du plus haut intérêt. Elle permettrait de fixer plus exactement qu'on ne le fait aujourd'hui le pronostic d'un cas déterminé.

On sait déjà (Roux et Yersin) que le streptocoque de l'érysipèle, très actif, renforce la virulence du bacille atténué; d'autres microbes peuvent agir en sens inverse; et on peut se demander enfin si le bacille diphthérique ne donne pas, lui aussi, une infectiosité passagère à des microbes inoffensifs à l'état normal, hôtes des amygdales et du pharynx.

L'étude que nous publions aujourd'hui concerne trois organismes que nous avons rencontrés entre autres, avec une fréquence variable, dans la gorge des diphthériques.

Le premier de ces organismes semble indifférent, mais il n'en est pas de même des deux autres, qui nous paraissent avoir leur importance pathogène dans les diphthéries dites graves ou toxiques. Nous les désignerons provisoirement par les lettres α, β, γ, le streptocoque β, très analogue sinon identique à celui des affections pyoseptiques, restant en première place comme importance.

II

Streptocoque α. — Depuis le mois de mai 1890, cet organisme s'est montré dans presque tous les cas examinés par nous, non seulement chez les diphthériques avérés, mais aussi dans les angines à exsudats blancs, sans bacilles diphthériques,

sur lesquelles nous reviendrons un jour. En novembre de la même année il a disparu, pour réapparaître en mars 1891, époque à laquelle nous l'avons retrouvé chez plusieurs malades.

Il paraît donc être un parasite accidentel.

Il se développe sur agar peptonisé et sur sérum gélatinisé (formule de Lœffler) à 35°; ses cultures sont déjà très apparentes au haut de vingt-quatre heures.

Sur agar, les colonies forment des masses translucides, humides, grosses comme des grains de chènevis, formant des saillies oblongues le long de la strie de l'ensencemement. Elles ressemblent assez à des gouttelettes d'empois d'amidon.

Le développement se continue lentement à la température du laboratoire. Au bout d'un certain temps les cultures s'affaissant, se dessèchent, et prennent l'aspect d'une collerette formée d'une mince pellicule grisâtre.

Dans le bouillon de bœuf il forme des traînées floconneuses sans le troubler.

Il se colore bien par les couleurs d'aniline et forme des chaînettes riches en grains. Ceux-ci ont tendance à s'allonger et prennent l'aspect de bâtonnets courts plus ou moins fusiformes. Il est beaucoup plus gros que le suivant et s'en distingue facilement même sous le microscope.

Streptocoque β. — On le trouve associé au bacille dans la gorge des diphthériques, lorsque la muqueuse est rouge, tuméfiée, avec ou sans fausses membranes épaisses, celles-ci étant plus souvent molles et diffluentes; une adénopathie, toujours très marquée, avec infiltration du tissu cellulaire du cou, complète ce tableau.

Le jetage séreux, séro-hémorrhagique ou hémorrhagique, en donne des cultures très riches.

Dans trois cas, nous l'avons retrouvé dans le sang du cœur après la mort, et, dans l'un de ceux-ci, dans les végétations d'une valvule mitrale, atteinte d'une endocardite récente.

Les colonies sur milieu solide sont très petites; c'est un semis très serré de granulations transparentes, qui sont surtout très manifestes sur agar, où elles forment parfois comme un nuage.

Dans le bouillon, il se développe sous forme de grumeaux le long des parois et au fond du vase, sans troubler sensiblement le milieu.

Les chaînettes peu nettes, quand on examine des cultures sur agar, sont très longues dans le bouillon, ou dans le liquide qui reste dans les tubes de sérum gélatinisé.

Les cultures perdent rapidement leur pouvoir reproducteur et leur virulence. Par ensemencement successif on obtient des cultures de plus en plus grêles, et au bout d'une semaine les ensemencements restent stériles. L'inoculation des cultures âgées de six jours ne donne déjà plus d'accidents.

Cet organisme se rencontre aussi associé à d'autres microbes dans les angines à exsudats blancs, dans lesquelles le bacille de Lœffler est absent.

Pour en apprécier la virulence, nous avons inoculé à des cobayes dans le tissu cellulaire de la cuisse des cultures de vingt-quatre ou quarante-huit heures.

Tous les animaux sont morts en trois ou quatre jours avec les cultures récentes, plus vite que ceux qu'on inoculait avec des cultures de diphthérie fournies par le même malade.

Les phénomènes observés étaient les suivants.

Localement, dès le deuxième jour, une tuméfaction énorme de la cuisse, avec impotence du membre et douleur vive à la pression.

Les animaux, perdant leur vivacité, restaient blottis dans leurs cages. La température avait dès le début une tendance à s'abaisser (38°), en particulier aux approches de la mort où elle atteignait 36° et 35°. Il y a eu quelquefois de la diarrhée terminale.

A l'autopsie : injection violente et infiltration séreuse de la cuisse : le long du psoas, vascularisation très vive sur le trajet des vaisseaux du côté inoculé; tuméfaction et rougeur d'un ganglion situé au niveau de l'articulation sacro-iliaque; cette traînée inflammatoire s'élevait, dans presque tous les cas, jusqu'au hile du rein. Dans une seule autopsie, il y avait un commencement de suppuration de la cuisse; mais le pus était liquide et sanieux.

Presque toujours péritonite de voisinage ou généralisée, et souvent traces de pleurésie ou de péricardite.

Les liquides de la cuisse, la sérosité péritonéale, le sang du cœur donnent des cultures pures de streptocoque.

Nos expériences ont été divisées en trois séries :

1° Cobayes inoculés avec le streptocoque;

2° Cobayes inoculés avec de la diphthérie;

3° Cobayes inoculés avec streptocoques et diphthérie.

Les cultures de streptocoques sur agar, celles de diphthérie sur sérum étaient délayées dans un peu de bouillon stérilisé et inoculées à la dose d'un demi-centimètre cube pour les deux premières séries, d'un quart de centimètre cube de chacune des deux cultures pour la troisième série.

Voici le résumé de ces expériences :

DIPHTHÉRIE

4 COBAYES

Cob. 1.	Inoculé dans	le péritoine,	vivant le 11ᵉ jour,	mort le		»
Cob. 4.	—	la cuisse,	—	—	—	2ᵉ jour.
Cob. 7.	—	—	—	—	—	6ᵉ —
Cob. 2. A.	—	—	—	—	—	3ᵉ —

STREPTOCOQUES

Cob. 2.	Culture de	6 jours,	vivant le 11ᵉ jour, mort le	»
Cob. 6.	—	3 —	—	2ᵉ jour.
Cob. I. A.	—	3 —	—	3ᵉ —

STREPTOCOQUES ET DIPHTHÉRIE

	Culture ayant servi à inoculer.	Mort.	Survie.
Cob. 3.	Cob. 1 et Cob. 2	3	»
Cob. 5.	Cob. 4 et Cob. 2	2	»
Cob. 8.	Cob. 7 et Cob. 6	3	»

Il faut y ajouter le cobaye n° 1 qui, au 11ᵉ jour de son inoculation diphthérique, a été inoculé avec une culture de streptocoques [la même que pour le cobaye 1 A] : mort en quatre jours; et le cobaye 2 qui, au 11ᵉ jour de son inoculation streptococcique, a été inoculé avec de la diphthérie et par erreur avec du streptocoque : mort en quatre jours.

Le streptocoque qu'on rencontre chez les diphthériques semble donc, d'après ces expériences, doué d'un pouvoir très virulent; et on a quelque raison dès lors pour envisager, d'une

façon plus précise, son action pathogène chez l'homme.

Mais ce n'est pas tout; ce streptocoque a-t-il une action sur les muqueuses et ne peut-il par cela même favoriser le développement ultérieur de la diphthérie?

Si l'on dépose sur la muqueuse vaginale de femelles de cobaye, au moyen d'un fil de platine stérilisé, une culture récente de streptocoques, on voit se développer une vaginite légère et curable qui se manifeste par de la rougeur et par un suintement muco-purulent.

Si de la même façon on se sert de streptocoques et de diphthérie, on observe dès le lendemain une vaginite intense, qui rappelle par ses caractères l'aspect de la muqueuse pharyngée chez l'homme, dans les formes graves de la diphthérie : la muqueuse vaginale est le siège d'une congestion qui va parfois jusqu'à l'hémorrhagie; il existe un suintement séro-fibrineux, quelquefois rosé, beaucoup plus abondant qu'avec le streptocoque seul. L'irritation se propage à la vulve. Celle-ci est recouverte d'exsudats jaunâtres, quelquefois infiltrés de matière colorante du sang et d'une couleur rouge brun. On peut avec une aiguille de platine détacher des lambeaux pseudo-membraneux.

La mort peut survenir. Ou bien les phénomènes s'améliorent et, vers le 5ᵉ ou 6ᵉ jour, la muqueuse a repris sa teinte normale, conservant seulement par places, à l'entrée du vagin, des exulcérations recouvertes d'un exsudat grisâtre et qui ne tardent pas à se cicatriser.

Nous avons observé également, chez un de nos animaux, un fait qui mettrait sous un jour particulier le rôle que peut jouer le streptocoque vis-à-vis de la diphthérie.

Une femelle de cobaye qui, quatre semaines auparavant, nous avait servi pour étudier l'action du streptocoque sur les muqueuses et qui avait présenté une vaginite streptococcique expérimentale, reçut sur le vagin du bacille diphthérique seul. Dès le lendemain, elle présentait des symptômes semblables à ceux de l'inoculation mixte et mourut dans les convulsions.

Cette observation montrerait que pour s'influencer les deux infections ne doivent pas nécessairement être contemporaines, elle mettrait au moins en relief l'importance qu'il faut attacher

à une *affection streptococcique passée ou latente*, l'infection diphthérique semblant donner une virulence nouvelle au streptocoque, hôte de la muqueuse. De là à entrevoir l'importance des angines dites simples ou *a frigore*, souvent dues au streptocoque, il n'y a qu'un pas; celles-ci ne se bornant pas à préparer un terrain favorable au développement du bacille, mais prédisposant, de par leur nature, à des formes graves de la maladie.

De telle façon qu'on peut concevoir de trois manières la réalisation de cette infection mixte :

1° Ou bien le bacille s'installe sur une muqueuse modifiée par le streptocoque à une époque plus ou moins éloignée, *forme infectieuse primitive;*

2° Ou bien l'infection bacillaire est contemporaine de l'infection streptococcique, *forme infectieuse d'emblée;*

3° Ou bien le streptocoque envahit une gorge diphthérisée, *forme infectieuse secondaire.*

De ces trois formes la dernière est celle qu'on peut le mieux prendre sur le fait par l'examen clinique.

Micrococque γ. — Parmi les microcoques associés à la diphthérie, celui-ci est un des plus constants.

On peut l'obtenir par la culture des fausses membranes, surtout quand celles-ci s'accompagnent de rougeur de la muqueuse et d'excrétion muco-purulente, et par celle du jetage muco-purulent[1]. On le rencontre aussi associé au streptocoque, dans les angines à exsudats récidivants dont nous avons déjà parlé et dans lesquelles le bacille est absent.

Sur sérum, ses colonies ressemblent un peu à celles de la diphthérie : arrondies, séparées, d'un blanc jaunâtre, mais jaunissant avec le temps, très apparentes au bout de vingt-quatre heures après exposition à 35° : par leur confluence elles peuvent former des masses jaunâtres. Leurs contours sont cepen-

1. Certains diphthériques présentent en effet un jetage assez abondant mais muco-purulent, bien différent du jetage séreux ou hémorrhagique ; et cependant cliniquement, chez eux, on dit qu'il y a jetage, confondant ces cas si différents dans la signification pronostique que Trousseau avait attachée à ce symptôme. En réalité, il n'y a pas dans le nez de fausse membrane et l'examen bactériologique montre l'absence du bacille diphthérique.

dant moins nets et le développement qu'elles prennent les jours suivants, à la température du laboratoire, permet de les distinguer.

Sur agar, on a au bout de vingt-quatre heures des colonies arrondies, plus épaisses au centre, jaunâtres; cette coloration s'accentue le jour suivant.

Ce microbe se développe lentement sur la gélatine nutritive sans liquéfaction.

Cultivé dans le bouillon, il le trouble rapidement, et il se dépose au fond du vase un dépôt blanchâtre très abondant, tandis que le milieu reprend sa limpidité.

Au microscope, c'est un coccus, souvent en forme de diplocoque avec quelques rares chaînettes de trois grains, ou plus rarement encore de cinq.

Il ne semble pas — à l'égard du cobaye du moins — posséder des propriétés pathogènes. Les animaux qui ont reçu sous la peau une culture de quarante-huit heures dans du bouillon n'ont rien éprouvé. Il n'y a eu qu'un peu d'induration au point inoculé.

Mais il jouit de propriétés phlogogènes sur les muqueuses; comme avec le streptocoque, on obtient chez les cobayes une vaginite muco-purulente qui dure cinq à six jours et s'éteint.

Cette vaginite est, elle aussi, une porte d'entrée pour la diphthérie; car, dans nos expériences avec celle-ci, nous avons dès le lendemain obtenu des fausses membranes. On n'a plus, il est vrai, sous les yeux la vaginite intense du streptocoque. La muqueuse est rouge, non hémorrhagique; l'écoulement vaginal, plus épais, est modéré; les fausses membranes sont blanches et de bel aspect.

Nos expériences ont été divisées en trois séries :

— La *série A* reçoit de la culture du microcoque sur le vagin le 12 décembre 1890.

Le 14, vaginite muco-purulente qui guérit vers le 20 pour les deux animaux.

— La *série B* reçoit le 12 décembre la même culture sur le vagin.

Le 14, vaginite muco-purulente.

Le 16, même état. Sur cette muqueuse enflammée on dépose sans traumatisme de la culture de la diphthérie.

Le 18, les deux cobayes présentent des fausses membranes manifestes à l'orifice du vagin, fausses membranes qu'on enlève par fragments.

Le 20, les fausses membranes sont encore plus nettes et plus abondantes; on les enlève comme précédemment.

Le 21, elles sont douteuses.

Le 22, la muqueuse vaginale est en voie de respiration; il n'y a plus de fausses membranes.

Le 24, les animaux sont guéris.

— La *série C* reçoit sur le vagin, sans traumatisme, la culture de diphthérie comme la série B; et il ne se produit rien les jours suivants.

Le coccus se rencontre chez des malades dont les angines et phénomènes accessoires ne présentent ni les caractères des angines diphthériques toxiques, ni ceux des angines avec streptocoques.

Il y a bien, comme dans ces dernières, de la rougeur et du gonflement, mais avec une intensité beaucoup moindre. Les fausses membranes sont mélangées à des produits d'excrétion muco-purulente ; il en est de même du jetage qui est, lui aussi muco-purulent.

D'autres observations sont nécessaires pour établir le type clinique sur des bases solides; celui-ci peut d'ailleurs prendre le caractère infectieux, comme le démontre l'adénopathie qui est de règle : les ganglions tuméfiés sont perçus facilement, et le tissu cellulaire du cou reste indemne. Cette adénopathie est bien d'origine coccique, car, dans deux cas que nous avons examinés, la culture de la pulpe ganglionnaire nous a donné des cultures pures de cet organisme.

C'est aussi ce que démontre l'expérience suivante, où l'inoculation simultanée du coccus et du bacille diphthérique a donné lieu à des accidents mortels.

Des tubes de bouillon, ensemencés le même jour avec le coccus et le bacille, dans lesquels l'examen microscopique a démontré le deuxième jour la présence de l'un et de l'autre, ont témoigné de la prédominance de développement du coccus sur le bacille. Le bouillon, ensemencé après dix jours sur sérum gélatinisé, a donné une culture surtout riche en coccus. Ce mélange est très virulent. Inoculé sous la paroi abdominale chez un cobaye, il a déterminé la mort en trois

jours. Au point d'inoculation, il existait un exsudat purulent, très épais, au milieu d'une zone enflammée, cet exsudat était riche en coccus et en bacilles. Les plèvres contenaient un épanchement abondant séro-sanguin. Les viscères renfermaient des cocus isolés ou en amas.

Nous ne tirerons, pour l'instant, aucune conclusion de ces recherches encore en cours. Le seul point qui nous paraisse acquis, est la production d'un catarrhe muco-purulent d'origine coccique, facilitant sur la muqueuse le développement ultérieur de la diphthérie.

III

Angine toxique; diphthérique pure. — Il existe cliniquement une forme morbide qui représente ce qu'on pourrait appeler l'angine diphthérique idéale, et qui est due au bacille, et à lui seul. C'est à celle-ci que s'applique dans toute sa rigueur le terme d'*angine diphthérique toxique*, et elle représente chez l'homme l'angine expérimentale.

Tous les expérimentateurs qui ont étudié les effets du bacille de Klebs-Lœffler sur les animaux, ont obtenu des résultats qui permettent d'attribuer à la diphthérie expérimentale des caractères objectifs toujours les mêmes : fausses membranes plus ou moins étendues, fibrineuses, récidivantes, adhérentes, etc., reposant sur une muqueuse presque saine — du moins à l'œil — sans gonflement ni rougeur. De sorte que la fausse membrane est la lésion fondamentale, les autres altérations de la muqueuse sont accessoires et de second plan.

On rencontre, chez l'homme, la diphthérie sous cet aspect, mais moins souvent à l'hôpital qu'en ville, et de préférence à certaines époques de l'année, quand le temps n'est ni bas ni humide. On sait que dans les hôpitaux d'enfants ces diphthéries, d'apparence plus bénigne, se montrent par séries, en été particulièrement, et qu'il suffit de quelques jours de pluie pour voir arriver coup sur coup des enfants présentant au plus haut degré l'aspect des formes infectieuses.

Il n'y a guère à invoquer pour l'explication de ces faits une diminution de virulence du bacille, car les cultures qu'on

obtient avec ces angines à allures moins tapageuses, jouissent d'une virulence extrême.

Nous avons pu faire encore tout récemment cette constatation au mois de mars 1891, époque pendant laquelle il n'y a guère eu, au pavillon d'isolement, que les malades présentant cette forme de la diphthérie.

Les caractères en sont bien connus, et quoiqu'on doive faire des réserves sur l'épithète de bénigne, elle correspond à l'angine bénigne des traités classiques. Nous basant sur les résultats fournis par l'examen bactériologique, nous croyons plus conforme à la réalité des faits de ranger ces angines sous la dénomination générale de *diphthérie toxique*, qui a l'avantage de ne rien préjuger au sujet d'un pronostic, souvent très grave, et de laisser au bacille et à ses produits le rôle qui leur revient.

En voici, sommairement, les caractères principaux :

— *Mal de gorge souvent nul;* cette première phase de la maladie, latente, risque le plus souvent de passer inaperçue dans certains milieux sociaux; d'autant qu'il n'y a, le plus souvent, ni fièvre, ni mal de tête, ni courbature. L'enfant est un peu moins en train, un peu grognon, et c'est tout.

A l'examen de la gorge : fausses membranes typiques, blanches, s'enlevant plus ou moins facilement en lambeaux.

Muqueuse presque normale, ni rouge ni gonflée.

Adénopathie absente ou à peine appréciable.

La propagation au larynx est fréquente, souvent à distance, et ce sont les symptômes de croup qui mettent parfois sur la voie du diagnostic.

L'avenir de ces malades, si le type reste pur, est également caractéristique.

C'est chez eux qu'on observe la diphthérie bronchique, avec rejet par la canule de fausses membranes tubulées, et à laquelle ils succombent souvent, par asphyxie pure et simple.

Ils ont du coryza, mais c'est du coryza couenneux dans toute l'acception du terme, *avec enchifrènement sans jetage*. C'est la fausse membrane qui, diminuant ou supprimant l'entrée de l'air, détermine la gêne ou l'arrêt respiratoire par le nez.

La mort survient par asphyxie causée par la diphthérie bronchique; la canule à aucun moment ne laisse s'écouler de

pus ou de muco-pus; elle est sèche ou bien ce sont des accidents nerveux, à brève ou à longue échéance : syncope, paralysie, qui terminent la maladie : mort par intoxication.

La guérison survient-elle? Les malades gardent une anémie plus ou moins marquée, et restent exposés aux accidents nerveux d'ordre paralytique qui surviennent dans la convalescence.

Tels sont sommairement le tableau et la marche des accidents. L'examen bactériologique de la fausse membrane donne des cultures pures du bacille de Lœffler associé ou non à des microbes de l'air inconstants et variables.

Dans cette forme, l'aspect des lésions locales, la marche de la maladie, les complications sont dominées par le bacille, et par lui seul, le nombre de ses colonies, les degrés de sa virulence créant au besoin des formes plus ou moins toxiques.

Localisé dans les fausses membranes et sur les muqueuses, le bacille ne pénètre pas dans le sang; mais il sécrète sur place des toxines qui, absorbées, sont la cause immédiate des accidents, et la seule.

IV

Angine diphthérique streptococcique. — La forme clinique qu'il nous reste à mettre en relief présente des caractères tout différents.

L'aspect du malade, la marche et surtout la *nature* des accidents ou complications, offrent une opposition si tranchée avec la diphthérie toxique, qu'on s'est pris d'une hésitation bien légitime, lorsqu'il s'agit de classer ces faits. L'examen bactériologique révèle une association microbienne de la plus haute importance : deux agents virulents sont en présence : le streptocoque β, le bacille diphthérique.

Or, la prédominance de l'action des propriétés pathogènes du streptocoque est ici tellement grande, qu'il est difficile d'apprécier justement la part qui revient au bacille diphthérique dans la genèse des accidents. En fait, le malade est bien un diphthérique si l'on s'en tient à la constatation de fausses membranes et du bacille, du bacille surtout. Mais si

l'on réfléchit qu'on retrouve le streptocoque non seulement dans la gorge, mais dans le sang et dans les viscères, que les complications sont d'origine streptococcique démontrée ou probable, que ce streptocoque est probablement celui des affections pyoseptiques, on est amené à se demander si la maladie n'a pas changé d'étiquette, et si on n'a pas affaire plus à un septicémique qu'à un diphthérique.

Quoi qu'il en soit, nous sommes en présence d'une forme complexe, qui prend son rang en première place, dans le groupe des *diphthéries infectieuses*. Aussi proposons-nous pour elle le nom de *diphthérie streptococcique*, qui tient compte des éléments principaux qui la constituent.

Elle correspond aux angines diphthériques hypertoxiques des traités classiques, avec des nuances de gravité en plus ou en moins, sur lesquelles il est inutile d'insister.

Au point de vue de la microbiologie, c'est une forme où pullulent, il est vrai, dans la gorge des micro-organismes nombreux, mais au milieu desquels on retrouve d'une façon constante le streptocoque β et le bacille diphthérique.

La richesse des cultures streptococciques fournies par l'ensemencement des exsudats pharyngés, ou du liquide du jetage, la constatation de ce même micro-organisme dans les tissus ou dans les productions pathologiques qui se font dans le cours de la maladie, rapprochées de ce que nous savons au sujet de la virulence du streptocoque, au moins égale à celle du bacille, pourront justifier la distinction importante que nous proposons.

Nous n'avons pas en effet borné nos recherches à l'examen des exsudats de la gorge et du jetage séro-fibrineux ou hémorrhagique; nous avons retrouvé le streptocoque dans le sang, dans le cœur, dans un cas d'endocardite, dans le pus d'un bubon diphthérique, dans le pus canulaire, dans les bronches et le poumon.

Le sang a été recueilli dans les veines pulmonaires et dans les cavités gauches du cœur; dans tous les cas il présentait la teinte sépia sur laquelle M. Millard a autrefois appelé l'attention. Le péricarde étant incisé avec des ciseaux stérilisés, le cœur renversé sur la droite, on met en évidence les veines

pulmonaires gauches, dont on recueille le sang avec une pipette stérilisée. Dans deux autopsies, faites 18 heures après la mort, les cultures nous ont donné du streptocoque pur. Il en a été de même dans un troisième cas, 6 heures après la mort.

Pendant la vie, nous avons à plusieurs reprises examiné, par la méthode des cultures, du sang recueilli au moyen d'une piqûre au pouce ou au gros orteil, mais sans résultat.

Dans une autopsie, nous avons trouvé sur la valvule mitrale des traces d'endocardite récente sous forme d'un bourrelet végétant. Le sang recueilli sur cette valvule a donné des cultures de streptocoque. Des coupes de la valvule, colorées par la méthode de Gram, révélèrent, au milieu d'une prolifération du tissu conjonctif, la présence de microcoques isolés, de diplocoques et de chaînettes courtes.

Les piliers de la valvule présentaient une teinte feuille-morte ; des coupes, colorées par la méthode de Gram, montrent, à côté de la prolifération nucléaire de la myocardite, la présence de ces mêmes microcoques, en amas ou isolés.

La même constatation a pu être faite sur un autre malade.

Le rôle du streptocoque ne s'arrête pas là. C'est ainsi que, sans vouloir approfondir ici la question de la broncho-pneumonie diphthérique, il est permis d'entrevoir l'action pathogène qu'il peut avoir sur le développement de celle-ci.

Dans quatre cas, l'expectoration purulente de la canule nous a donné des cultures du streptocoque : et dans deux de ceux-ci il en fut de même par l'ensemencement du poumon.

Ces faits, trop peu nombreux pour permettre une conclusion ferme, sont à rapprocher de ceux de MM. *Prudden* et *Northrup*[1], qui chez dix-sept sujets présentant des foyers récents de broncho-pneumonie ont retrouvé seize fois le streptocoque dans les lobules enflammés. Ce streptocoque était en tout semblable à celui des fausses membranes, et a pu provoquer chez le chien des broncho-pneumonies expérimentales.

Le même streptocoque a été signalé également dans les

1. *Studien on the etiology of the pneumonia complicating diphtheria in children.* — *The American Journal of the medical scienc.*, june, 1889. — *Centralblatt f. Bacteriolog.*, 1890.

otites (Moos)[1]; dans les *arthrites*, complication rare il est vrai, dont M. Lyonnet vient de faire une étude très complète dans le *Lyon médical* de janvier 1891, et où il rappelle les faits de Bokai[2], de Lannelongue[3], de Max Schüller[4], etc.

Lœffler avait d'ailleurs décrit, sous le nom de *streptococcus articulorum*, un microbe en chaînettes, retiré de la gorge des diphthériques, qui, inoculé aux animaux, provoquait des lésions articulaires, et qu'on retrouvait dans la rate et dans les autres organes. Inoculé dans le sang chez le lapin, il a déterminé une rougeur érysipélateuse et des arthrites suppurées. Ce microbe a été également vu par Heubner et Barhrdt dans un cas de diphthérie avec arthrite[5].

Cette constatation du streptocoque dans les viscères a été faite aussi dans un cas par Babes[6]; dans un abcès rétropharyngien post-diphthérique par Frænkel[7], et dans un bubon diphthérique par nous-même.

C'était chez un enfant atteint d'une diphthérie grave à type infectieux avec jetage, dont il était en convalescence. Un des ganglions sous-maxillaires droits enflammé aboutit à un abcès qui fut ouvert le 12 mars 1891. Le pus ensemencé donna des cultures pures de streptocoque sans bacille diphthérique.

La présence du streptocoque dans des conditions toujours identiques (gorge, jetage, viscères, productions pathologiques) au milieu d'un complexus clinique toujours le même, la connaissance que nous avons de sa virulence nous permettent de penser qu'il ne s'agit pas d'une pure coïncidence, mais que cet organisme joue dans cette forme de diphthérie un rôle pathogène important. C'est dans ce sens que MM. d'Espine et Marignac[8] envisagent aussi l'action du streptocoque et que, comme nous, ils entrevoient le rôle préparateur qu'il peut jouer vis-à-vis de la diphthérie.

1. *Berliner klinisch. Wochensch.*, 1889, n° 48, 2 J.
2. *Jahr. f. Kinderheilkunde*, 1883. L'examen bactériologique fut fait par Babes.
3. Société de chirurgie, 1887. — *Complication d'érysipèle.*
4. *Archiv. f. klinische Chirurg.*, 1885.
5. *Berliner klin. Wochensch.*, 1884.
6. *Virchow's Archiv*, 1890, Bd. 119.
7. *Zeitch. f. klin. Medicin*, 1887.
8. *Revue médicale de la Suisse romande*, 1890.

Voici quels sont les caractères de cette forme infectieuse, qu'on pourra opposer terme par terme à ceux de l'angine toxique.

Aspect extérieur typique de la face et du cou : face pâle, bouffie ou cyanosée, teint plombé, peau luisante et quelquefois rosée au pourtour du nez et sur le nez lui-même, rougeur et excoriation de la lèvre supérieure au-dessous des narines.

Bouche ouverte, haleine horriblement fétide, quand les bactéries de la putréfaction ont envahi les exsudats, ce qui n'est pas rare.

Douleurs très vives à la déglutition ; le malade se refuse à s'alimenter.

Gorge énormément tuméfiée ; la muqueuse est rouge, sanieuse, saignante, boursouflée.

Fausses membranes, parfois dissociées et absentes, ou bien épaisses et molasses, putrilagineuses.

Cou énorme, *proconsulaire*, cet état tient à la tuméfaction des ganglions qui sont comme noyés dans une infiltration œdémateuse du tissu cellulaire du cou.

Jetage abondant, séro-fibrineux, séro-sanguin, couleur jus de pipe, ou même complètement hémorrhagique. Son abondance est telle parfois que le liquide s'écoule goutte à goutte.

Marche de l'affection suraiguë, tuant le malade en quelques heures (24 à 36 heures) ou plus lente, et alors on peut voir survenir les complications propres au streptocoque. Si le croup apparaît, ce sont des sujets déplorables pour la trachéotomie ; la mort survient au milieu de complications pulmonaires, ou d'accidents inflammatoires du côté de la plaie d'une part, et d'autre part avec des signes généraux d'infection. Mais il reste à déterminer quelle est cette infection. Il est certain que dans ces cas, à l'autopsie, la trachée et les bronches ne sont plus tapissées d'une fausse membrane, qu'on cherchait la *diphthérie* et qu'on trouve une *bronchite suraiguë purulente*, associée ou non à de la *suppuration de la plaie*, à du *phlegmon péritrachéal*, etc., dans lesquelles le streptocoque domine.

C'est dans ces circonstances que la canule laisse s'échapper cette expectoration purulente particulière qu'on regarde à juste titre, en clinique, comme un signe pronostic du plus mauvais augure

Ajoutons que presque toujours l'urine renferme des flots d'albumine.

L'abattement du malade, ou plus souvent une agitation extrême, la fièvre, quelquefois des convulsions terminales, sont les principaux phénomènes généraux qu'on observe.

La guérison est rare dans les formes très infectieuses, la convalescence longue. La gorge, le nez, le pourtour des narines restent longtemps rouges et excoriés; on observe dans la gorge des ulcérations douloureuses, grisâtres, et dans certains cas de véritables pertes de substance portant sur les piliers et le voile du palais.

Des complications ultérieures, telles que adénites suppurées, phlegmons, etc., peuvent encore retarder la guérison, et même amener la mort.

Tel est, sommairement, le tableau de la *diphthérie streptococcique*.

Il est un point, avant d'en finir, sur lequel nous désirons attirer l'attention, c'est la présence du bacille diphthérique dans le jetage, alors que l'examen du nez ne montre que de la rougeur. Elle prouve que le danger de la contagion ne réside pas seulement dans la fausse membrane, mais que les compresses, les mouchoirs, tous les linges qui peuvent être souillés par le jetage sont des objets de transmission aussi redoutables. Les mains des petits malades enfin, toujours enclins à essuyer ce jetage qui les incommode, devront faire l'objet d'une désinfection et d'une surveillance spéciales.

Enfin, l'extrême virulence des deux organismes, rapprochée de la gravité des cas dans lesquels on les rencontre, prouve que le streptocoque et le bacille, se prêtant une mutuelle influence, semblent exalter plutôt leur virulence en présence l'un de l'autre.

La présence du streptocoque dans la gorge, est donc dangereuse à un double point de vue, en créant par son action sur la muqueuse la porte d'entrée pour la diphthérie et, celle-ci une fois installée, en constituant avec le bacille une association microbienne redoutable dans ses effets locaux et généraux.

IV

NOTE SUR UN CAS DE
PURPURA A PNEUMOCOQUE

Par M. Paul CLAISSE
Interne des hôpitaux.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE CLINIQUE CHIRURGICALE DE LA CHARITÉ)

Le fait que nous relatons ici peut se résumer ainsi : endocardite à pneumocoques évoluant sur d'anciennes végétations d'endocardite rhumatismale. Embolies cutanées se traduisant par des taches purpuriques. Néphrite à pneumocoques, et enfin pneumonie terminale survenant plusieurs jours après les premières déterminations pneumococciques et amenant la mort en quarante-huit heures.

Depuis que l'on s'occupe de la recherche des microbes dans le purpura, on a créé une classe de purpuras infectieux. Ce n'est pas dire qu'il y ait un microbe pathogène unique du purpura : il semble au contraire que les taches purpuriques puissent être dues à plusieurs micro-organismes.

Les premières recherches furent faites en France par M. Hayem [1], en Allemagne par Klebs [2], qui plus tard devait reprendre l'étude de cette question.

Depuis, un grand nombre d'auteurs ont étudié le purpura infectieux, les uns y décrivant des micro-organismes qu'ils considéraient comme spéciaux à cette affection, d'autres y retrouvant des microbes déjà connus, comme le streptocoque et le staphylocoque pyogène.

1. Hayem, *Observation de purpura hémorrhagique* (*Comptes rendus de la Société de biologie*, 1876).
2. Klebs, 1875. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 2° Die allg. Path. 1887.

Ces derniers sont les plus nombreux : Reher[1] trouve le staphylocoque pyogène dans des septicémies hémorrhagiques à point de départ pharyngé.

Hlava[2] étudie un cas analogue.

Guarneri[3] isole un streptocoque du sang d'un malade dont l'infection hémorrhagique présentait les caractères du scorbut.

Vassale[4] trouve dans le sang et les organes d'un malade mort de néphrite avec manifestations purpuriques un streptocoque et un bacille particulier.

MM. Hanot et Luzet[5] ont étudié un cas de purpura à streptocoques.

D'autres auteurs trouvent dans les purpuras infectieux des variétés microbiennes nouvelles. Le monas hæmorrhagica de Klebs n'est plus admis.

Petrone[6] signale des microcoques ovalaires très réfringents et mobiles. Il reproduit expérimentalement les hémorrhagies.

M. Martin de Gimard[7], dans le sang et sur les coupes de la peau prise aussitôt après la mort, observe un microcoque particulier.

Tizzoni et S. Giovanni[8] font une étude très complète d'un bacille nouveau.

Letzerich[9] décrit un bacille particulier, le *bacillus purpuræ hæmorrhagicæ* qui se trouve surtout dans les capillaires du foie et détermine des embolies cutanées.

Parmi tous ces microbes qui ont été signalés, nous ne trouvons pas le pneumocoque.

Dans une leçon inédite faite en 1890 à l'hôpital des Enfants, notre maître, M. Hutinel, a fait l'étude clinique et bactériologique d'un cas de purpura survenant au cours d'une pneumonie accompagnée d'endocardite et de méningite.

1. Reher, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* Bd. XIX, p. 415.
2. Hlava, *Archives slaves de biologie*, 1887.
3. Guarneri, *Bull. della Soc. lancisiana*, 24 m. 1888.
4. Vassale, *Rassegna di sc. med.*, 1888.
5. Hanot et Luzet, *Arch. de méd. expér.*, 1890.
6. Petrone, *Rivista clinica*, 1887.
7. Martin de Gimard, *Purpuras infectieux*, th. 1888.
8. Tizzoni et S. Giovanni, *Untersuch. über die Enstehung der hæmorr. Infection* (*Beitrage zur path. anat. u. z. allg. Path.* B. VII).
9. Letzerich, *Untersuch. u. Beob. über die Ætiologie und die Kenntniss der Purp. hæm.* 1890.

Dans le cas que nous publions ici, le pneumocoque a été retrouvé sur les coupes de la peau au niveau des taches purpuriques, sur celles du rein, de l'endocardite, de la rate. La preuve a été complétée par l'inoculation à la souris et par les cultures.

Il faut aussi dans cette observation attirer l'attention sur un fait intéressant par sa rareté : la pneumonie a été terminale, précédée d'autres déterminations pneumococciques. Des faits de ce genre ont d'ailleurs été étudiés par M. le professeur Jaccoud[1], par Senger[2], par Weichselbaum, par Tizzoni et Mircoli[3], par notre collègue Boulloche[4]. Dans sa récente monographie du pneumocoque, M. Netter[5] admet la possibilité de déterminations pneumococciques non précédées de pneumonie.

Ici le début de l'infection pneumococcique n'a pu être étudié : en effet, le malade est entré à l'hôpital ayant déjà du purpura, de l'endocardite et de la néphrite, mais on a pu noter exactement le début de la pneumonie.

Observation. — Henri C., âgé de 22 ans, entre le 10 novembre 1890 à la Charité, dans le service de M. le professeur Laboulbène.

Il s'est bien porté jusqu'au moment de son service militaire. Au régiment, il eut une attaque de rhumatisme et une poussée d'endocardite pour laquelle il fut réformé. Depuis ce temps il a de la dyspnée au moindre effort, des palpitations très pénibles et de fréquentes bronchites accompagnées parfois de légères hémoptysies.

Depuis quelque temps il se trouve dans l'impossibilité d'exercer son métier d'emballeur. Mal nourri, réduit à une profonde misère, il est arrivé à un état de faiblesse extrême.

Examiné le 10 novembre, le malade paraît très affaissé. Il est maigre, pâle. Il présente sur les deux jambes une éruption de purpura : pétéchies régulières, de la dimension moyenne d'une lentille, de couleur lie de vin; la coloration ne disparaît pas à la pression. Ces taches sont nombreuses au niveau de la face interne des tibias, clairsemées à la face interne des cuisses. — La disposition est à peu près symétrique aux deux jambes.

La matité splénique est étendue. La rate est grosse et douloureuse. 90 pulsations; quelques irrégularités.

1. Jaccoud, *Cliniques médicales*, 1885-1886.
2. Senger, *Arch. f. exp. Path*. 1886.
3. *Arch. ital. di clin. med.*, 1888.
4. Boulloche, *Arch. de médecine expérimentale*, 1891.
5. Netter, *Arch. de méd. exp.*, 1890.

La région précordiale est douloureuse ; le malade éprouve de temps à autre des paroxysmes très pénibles.

Cœur volumineux. — La matité remonte haut et déborde à droite le sternum. La pointe bat dans le 6e espace, à 3 centimètres en dehors de la ligne mamelonnaire. On sent un léger frémissement systolique. — A l'auscultation on entend un souffle systolique de la pointe se propageant vers l'aisselle. — Dans le 2e espace intercostal droit, les deux bruits sont soufflants. Les bruits du cœur droit sont normaux.

L'examen des poumons ne donne rien de saillant.

Les urines contiennent une forte proportion d'albumine.

Température, 38°,6.

11 nov. — Même état : pourtant la prostration s'est accentuée.

Température, 38°. Le soir, 38°,8.

12 nov. — Dans la nuit le malade a ressenti un violent point de côté à droite, il a eu un grand frisson et depuis ce temps la respiration est devenue pénible et fréquente. Le malade tousse un peu, il a rendu un crachat sanglant.

A 8 heures du matin, 40°,8. Pouls, 130.

A la base du poumon droit, il existe de la submatité, du souffle, et à la fin des profondes inspirations du râle crépitant.

Température le soir, 41°,2.

13 nov. — Température le matin, 39°,6.

Le malade est dans l'adynamie et ne répond plus aux questions. La respiration est haletante.

Les râles fins de la base droite sont plus nombreux que la veille.

La mort a lieu à 1 heure de l'après-midi.

Autopsie le 14 novembre. — On note les résultats suivants :

Poumon gauche un peu congestionné à la base. Poids, 860 grammes.

Poumon droit : Poids, 1 320 grammes. Hépatisation rouge du lobe inférieur.

Cœur. — Poids, 750 grammes. Légère surcharge graisseuse. Myocarde décoloré, grisâtre. Le ventricule gauche est très hypertrophié et dilaté. Les cavités droites sont saines. — Dans le cœur gauche on trouve des lésions des valvules sigmoïdes et de la mitrale. — Le bord libre de ces valvules est recouvert de grosses végétations jaunes dont les plus volumineuses sont crétacées. A côté de ces lésions anciennes de l'endocarde il en existe d'autres plus récentes : sur la face externe de la valve droite de la mitrale on trouve une petite plaque d'un centimètre environ, grisâtre, translucide, qui se détache assez facilement au raclage. Sa surface est assez régulière, presque lisse.

La rate est énorme : elle pèse 840 grammes. — Sa consistance est assez ferme. A son extrémité inférieure existe un infarctus ancien. — Le rein gauche présente aussi un infarctus ancien de la dimension d'une noisette. Il pèse 185 grammes. Le droit 170 grammes.

Le tube digestif et le foie n'offrent rien de particulier.

Rien non plus du côté du cerveau et des méninges cérébrales.

Examen bactériologique. — Les organes sont incisés avec un couteau flambé suivant un tracé stérilisé au thermo-cautère.

On ensemence deux tubes, un d'agar et un de gélatine avec chacun des organes suivants: rate, rein, cœur (plaque grisâtre de la valvule mitrale).

On met dans l'alcool absolu un morceau de rate, de rein, de poumon, de peau (macule purpurique) et une végétation de l'endocarde.

On prépare des lamelles de pulpe splénique écrasée.

Enfin on inocule une souris avec de la pulpe splénique délayée dans du bouillon.

L'étude des lamelles de pulpe splénique, des cultures sur agar, des coupes de tissus, le résultat de l'inoculation montrent que l'agent pathogène était le microbe lancéolé de Talamon-Fränkel.

Dans les lamelles de pulpe splénique colorées légèrement au violet aniliné, il existe des diplocoques nettement encapsulés, de formes un peu variables, la plupart franchement lancéolés. Ces diplocoques restent colorés quand on les traite par la méthode de Gram, mais leur capsule cesse d'être visible.

La souris inoculée meurt en vingt-quatre heures. Elle a la rate très grosse: on y trouve des pneumocoques en grande abondance.

Les organes conservés dans l'alcool absolu sont inclus dans la paraffine par le procédé si sûr et si rapide que MM. Duplay et Cazin ont décrit en 1890 dans les *Archives générales de médecine*. Les coupes sont soumises à diverses méthodes de coloration: Gram, Weigert, bleu phéniqué de Kühn. Sur toutes ces coupes il n'existe qu'une seule variété de microbe, des diplocoques lancéolés. Ils sont peu nombreux dans la rate. Ils foisonnent dans l'exsudat alvéolaire des poumons.

Dans les couches profondes de la végétation endocardique il n'existe pas de pneumocoques, mais dans les stratifications les plus superficielles, ces microbes forment de place en place des amas dont quelques-uns sont considérables.

Sur les coupes du rein il existe un peu de desquamation épithéliale, d'assez nombreux cylindres hyalins; il y a un

léger degré de glomérulite. Enfin les capillaires contiennent en différents points une énorme quantité de pneumocoques. Certains vaisseaux ont leur lumière comblée par des amas de pneumocoques.

Sur une coupe de la tache purpurique on trouve un gros amas de pneumocoques dans un caillot d'un petit vaisseau de la profondeur du derme.

Tous les tubes de gélatine placés à la température ordinaire restent stériles. Les tubes d'agar sont mis à l'étuve à 34°. Il y pousse en vingt-quatre heures de petites colonies transparentes en gouttes de rosée, surtout nombreuses sur les tubes ensemencés avec le poumon et l'endocarde.

Sur les lamelles préparées avec ces cultures, on retrouve des diplocoques.

Si on cherche la filiation de ces diverses complications pneumococciques, on est amené à tout rattacher à l'endocarde. Le malade était porteur d'une ancienne lésion cardiaque d'origine rhumatismale. Conformément aux expériences de Wyssokowitch sur les endocardites en général et à celles de M. Netter[1] sur l'endocardite à pneumocoque en particulier, ces anciennes altérations endothéliales ont permis le développement d'une endocardite pneumococcique. A celle-ci on peut logiquement rattacher les embolies septiques qui se sont traduites par du purpura. Le rein aussi est envahi par le pneumocoque : les urines sont albumineuses. Jusque-là l'évolution du pneumocoque produit un léger état infectieux caractérisé par la fièvre, l'hypermégalie splénique et la dépression du malade. Dès que le pneumocoque se développe dans le poumon, il traduit sa présence à ce niveau par une élévation de température à 40° et tous les signes stéthoscopiques d'une pneumonie à laquelle le malade déjà très débilité ne peut pas résister plus de deux jours.

Avant l'invasion du poumon le pneumocoque ne se cultivait que par petits foyers, sur l'endocarde, le rein, dans la rate, ne donnant que des réactions générales de moyenne inten-

1. Netter, *Archives de physiologie*, 1886. *Endocardite vegétante, ulcéreuse, pneumonique.*

sité. Dès qu'il arrive au poumon, il trouve un vaste terrain de culture sur le lobe inférieur droit, se développe par énormes colonies, les toxines élaborées augmentent rapidement et la gravité des phénomènes généraux suit une marche ascendante.

M. Caussade [1] fait fort bien remarquer que dans les déterminations extra-pulmonaires du pneumocoque les organes peuvent être touchés au début de l'infection et que, si la mort ne survient que vers le 10e jour, la recherche du pneumocoque peut être parfois fort difficile. Dans le cas que nous avons observé, l'étude de ces déterminations extra-pulmonaires et la recherche du pneumocoque dans les coupes ont été facilitées par ce fait que la mort est survenue dès les premiers temps de ces complications.

Il nous reste à chercher une explication de la rareté de cette variété de purpura. — M. Netter a constaté que les embolies sont exceptionnelles dans l'endocardite à pneumocoque : en effet, les végétations pneumococciques sont lisses, arrondies, assez adhérentes. Leur surface n'est pas hérissée de villosités, de sorte qu'elles résistent assez bien au courant sanguin.

Mais il n'en est plus de même dans notre cas : il existait des lésions rhumatismales anciennes, irrégulières, hérissées d'aspérités ; avant l'infection pneumonique elles avaient déjà servi de point de départ à des embolies, comme l'attestent les infarctus anciens trouvés dans le rein et dans la rate. Les colonies de pneumocoques, en se développant sur ces végétations anciennes, ont donc trouvé une base d'implantation peu solide, elles se sont détachées, emportées par le torrent circulatoire.

Ce n'est là, en somme, qu'une hypothèse ; mais ce qui paraît résulter d'une façon certaine de l'observation de M. Hutinel et de la nôtre, c'est que les taches purpuriques peuvent dans certains cas être causées par des embolies de pneumocoques.

1. Caussade, *De la néphrite pneumonique*, th. 1890.

V

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR L'ACTION DU CANTHARIDATE DE POTASSE SUR LES PROCESSUS INFLAMMATOIRES

Par M. **Giuseppe COEN** (de Livourne).

A la séance du 25 février 1891 de la Société de médecine de Berlin, M. le professeur Liebreich attira l'attention des savants sur l'action pharmacologique de sels de cantharidine. Je résumerai brièvement la communication de M. Liebreich, car il importe de connaître la façon dont il interprète l'action de la cantharidine pour saisir la portée des expériences que j'ai entreprises dans le laboratoire de M. le professeur Straus.

La cantharidine, selon M. Liebreich, appartient à la catégorie des anesthésiques douloureux; à dose forte elle produit des lésions rénales sous forme de néphrites aiguës ou subaiguës; à doses moyennes elle provoque au niveau des capillaires, et particulièrement des capillaires pulmonaires, une abondante sécrétion séreuse qu'on retrouve aussi sur les capillaires rénaux. M. Liebreich admet, sans en donner des preuves expérimentales, que l'exsudation se produit avec plus de facilité au niveau des capillaires déjà en état d'irritation à la suite d'un processus chimique ou bactérien. Il suppose aussi que cette exsudation puisse exercer une action bienfaisante sur le processus morbide.

C'est pour étudier si l'action de la cantharidine augmentait l'exsudation à travers les capillaires irrités que j'ai entrepris mes expériences.

Sur les oreilles de lapins, j'ai provoqué une inflammation par des frictions avec l'huile de croton ou par l'immersion dans l'eau chaude à 53 degrés. J'opérais toujours sur une paire de lapins, et tandis qu'un servait de témoin, je traitais l'autre avec la solution de sel de cantharidine. J'ai cherché à trouver les doses convenables pour les lapins et pour les cobayes. C'est pour cela que j'ai prié mon ami le docteur Landi, qui travaille avec moi dans le laboratoire, de préparer deux solutions titrées de sel de cantharidine, l'une au titre de 0,0004 par centimètre cube d'eau, l'autre de 0,0002. Le premier effet qui se manifeste quelques heures après l'injection, c'est la dyspnée; le nombre de respirations était toujours augmenté, et quelquefois à un tel degré qu'on ne pouvait pas les compter. La température s'élève, mais pas beaucoup, de quelques dixièmes de degré et pas toujours. L'urine, quelquefois après la première injection, quelquefois plus tard, devient sanguinolente. Quand j'ai observé les organes génitaux des lapins teintés de sang, ou quand j'ai vu l'émission d'urine sanguinolente, je n'ai pas malheureusement pu la recueillir pour l'examiner. La diminution de poids est considérable et les lapins perdent leur appétit et ont de la diarrhée. J'ai aussi retrouvé à l'autopsie, quand la mort a eu lieu, des lésions nettes de catarrhe intestinal. Presque toujours à l'endroit de la piqûre, soit qu'elle fût sous-cutanée, soit qu'elle fût intramusculaire, j'ai noté des plaques de nécrose, dans l'exsudat de laquelle on ne trouvait pas de bactéries ni par l'examen microscopique, ni par des cultures.

Quand la dose de la cantharidine commençait à devenir toxique, les respirations devenaient moins fréquentes et plus superficielles, l'animal était extrêmement abattu, la température baissait, l'amaigrissement se faisait considérable et augmentait toujours, tandis que si, au début de ces phénomènes, on cessait tout de suite l'injection de la cantharidine, on voyait l'animal redevenir plus vivace, les respirations augmenter en nombre et redevenir plus profondes, l'animal peu à peu augmentait de poids.

Je ne crois pas que la dyspnée soit sous la dépendance de l'irritation rénale que produit la cantharidine, car toutes les

fois j'ai observé la dyspnée comme le premier signe dû aux sels de cantharidine. Je ne peux pas affirmer qu'elle est due à une exsudation de sérum dans les capillaires pulmonaires, comme le veut M. Liebreich, car, à l'autopsie faite quelques jours après avoir cessé le traitement, je n'ai rien trouvé d'anormal dans les poumons et alors il y avait une vraie lésion rénale de laquelle pouvait dépendre l'état d'exsudation qu'on aurait pu déceler dans les capillaires pulmonaires par le microscope. Néanmoins l'action de sels de cantharidine donne sûrement de la dyspnée, de l'amaigrissement, quelquefois l'hématurie, presque toujours une faible élévation de température.

J'ai commencé mes expériences avec la solution titrée plus forte et j'ai injecté une seringue par jour, c'est-à-dire 0,0004 aux lapins auxquels on avait préalablement irrité l'oreille avec l'huile de croton. Avec cette dose j'ai obtenu toujours, comme on peut voir dans les tableaux, la diminution de l'œdème causé à l'oreille du lapin par la friction de l'huile de croton ou par l'eau chaude. Mais après quelques jours, dès que j'avais cessé d'injecter la solution de cantharidine, ces animaux ont succombé avec tous les signes de l'intoxication chronique due à la cantharidine. Dans les dernières expériences j'ai diminué la dose de la moitié, et quelquefois du quart et encore plus; mais alors la différence entre l'oreille du témoin et celle du lapin traité avec la solution de Liebreich a été moins marquée; néanmoins, je n'ai jamais obtenu une exsudation plus vive que dans l'oreille du témoin dans celle du lapin auquel on venait d'injecter la solution de sels de cantharidine.

Par conséquent on ne peut pas accepter tout à fait l'hypothèse admise par M. Liebreich, et acceptée par M. Lépine, que les sels de cantharidine puissent donner une transsudation séreuse dans les capillaires irrités. Il se pourrait que les sels de cantharidine agissent d'une autre manière inconnue. Je crois du reste que les faits cliniques ne viennent pas confirmer entièrement l'hypothèse de M. Liebreich, car M. Rosenbach, par exemple, n'a pas vu l'exsudation se montrer dans le larynx et dans les bronches d'un malade qu'il avait traité par la cantharidine, et M. Frænckel a vu diminuer l'ulcère tubercu-

leux du larynx de deux malades avec deux seules injections de la solution de cantharidine sans qu'il se produisît la moindre exsudation. En tout cas, je crois que mes recherches expérimentales peuvent être de quelque utilité, vu la grande extension qu'a prise en ce moment le traitement des tuberculeux par la méthode de Liebreich.

Je tiens à remercier M. Gamaleïa pour l'aide qu'il a bien voulu me prêter dans mes expériences, et M. le professeur Straus qui a bien voulu m'accepter près de lui et m'encourager dans ma tâche.

EXPÉRIENCES.

PREMIER COBAYE. — POIDS : 505 GRAMMES

Le 23 *mars*, 9 h. mat. — Injection de 0,0002 de solution de sel de cantharidine.

23 *mars*, 4 h. soir. — Temp. 39°,1. Resp. 102. Nouvelle injection de 0,0002.

24 *mars*, 9 h. mat. — T. 37°. R. 96. Vulve sanguinolente, amaigrissement considérable. Poids : 445.

24 *mars*, 2 h. soir. — T. 38°,5. R. 90.

25 *mars*, 9 h. mat. — T. 37°,4. R. 66. Le cobaye est plus vivace.

Du 25 *mars* jusqu'au 29 *mars*, la température a oscillé de 38° à 38°,5, les respirations de 100 à 78.

30 *mars*, poids : 405.

3 *avril*, poids : 435. Le cobaye va tout à fait bien.

DEUXIÈME COBAYE. — POIDS : 630 GRAMMES

Le 24 *mars*, 2 h. soir. — Injection de 0,0001 de solution de sel de cantharidine.

25 *mars*, 9 h. mat. — T. 38°. R. très fréquentes, injection de 0,0001.

26 *mars*, 9 h. mat. — T. 37°,6. Injection 0,0001.

27 *mars*, 9 h. mat. — T. 38°. Injection 0,0001.

27 *mars*, 4 h. soir. — T. 38°8. R. 90.

28 *mars*, 9 h. mat. — T. 38°. R. incomptables, injection 0,0001.

28 *mars*, 5 h. soir. — T. 38°. R. 90.

29 *mars*, 9 h. mat. — T. 39°. R. 90.

29 *mars*, 5 h. soir. — Injection 0,0001.

30 *mars*, 9 h. mat. — Poids : 550. T. 38°,5. R. 72.

30 *mars*, 4 h. soir. — T. 38°,6. R. 84.

31 *mars*, 9 h. mat. — T. 38°,5. R. 48. Injection 0,0001.

31 *mars*, 4 h. soir. — T. 38°,5, R. 72.

3 *avril*, 4 h. soir. — Poids : 465.

6 *avril*, 3 h. soir. — Mort. Autopsie. Reins très malades; plus de différence entre la substance médullaire et corticale. Poumons avec petits infarctus. A l'endroit de la piqûre, plaque circonscrite de gangrène. Examen bactériologique négatif.

PREMIÈRE PAIRE DE LAPINS

23 *mars* 1891, 9 h. mat. — N° 1 : poids 1925. — N° 2 : poids 1890. — Friction à l'oreille avec l'huile de croton, durée 1 minute, suivie dans le n° 2 d'injection de sel de cantharidine 0,0004.

23 *mars*, 4 h. soir. — N° 1 : oreille frictionnée rouge. T. 38°,7. R. 60. — N° 2 : rien à l'oreille frictionnée. T. 38°,9. R. 90. — Nouvelle injection de 0,0004.

24 *mars*, 9 h. mat. — N° 1 : poids 1875. — Oreille dure, œdémateuse, augmentée en épaisseur, chaude, avec taches érythémateuses. T. 38°. R. 66. — N° 2 : poids 1745. Oreille dure, augmentée en épaisseur en moindre degré du n° 1, œdémateuse avec taches érythémateuses. T. 38°,6. R. 84.

24 *mars*, 2 h. soir. — N° 1 : oreille avec les mêmes caractères, œdème considérable à la racine, vaisseaux pas visibles par transparence. T. 39°. R. 66. — N° 2 : oreille avec les mêmes caractères que le précédent, mais beaucoup moins prononcés. T. 39°. R. 66. Injection 0,0004.

25 *mars*, 9 h. mat. — N° 1 : oreille toujours dans les mêmes conditions T. 39°. R. 66. — N° 2 : oreille moins épaissie qu'hier, froide. T. 39°,6. R. 66. Injection de 0,0002.

25 *mars*, 4 h. soir. — N° 1 : oreille toujours œdémateuse, mais moins qu'hier, petites phlyctènes à la face externe. T. 38°,5. R. 54. — N° 2 : oreille toujours un peu œdémateuse, mais moins que l'autre. T. 39°. R. 78. Injection 0,0002.

26 *mars*, 9 h. mat. — N° 1 : oreille toujours chaude, moins œdémateuse, en certains endroits presque guérie, croûtes pour phlyctènes. T. 39°,4. R. 48. — N° 2 : oreille froide, pas d'œdème, on voit reparaître la circulation.

DEUXIÈME PAIRE

24 *mars*, 3 h. soir. — N° 3 : poids 1900. — N° 4 : poids 1825. — Friction à l'oreille avec l'huile de croton, durée une minute, suivie dans le n° 4 d'injection 0,0002.

25 *mars*, 9 h. mat. — N° 3 : oreille très œdémateuse, chaude avec exsudations vésiculaires à la face externe, vaisseaux pas visibles. T. 39°. R. 66. — N° 4 : oreille avec les mêmes signes, mais à un degré moins prononcé. T. 39°,5. R. 110. Injection 0,0002.

25 *mars*, 2 h. soir. — N° 3 : oreille dans les mêmes conditions, avec nombreuses phlyctènes. T. 37°,8. R. 48. — N° 4 : oreille œdémateuse

avec petites phlyctènes circonscrites, le bord externe et la pointe sont saines. T. 37°,3. R. 114. Injection 0,0002.

26 *mars*, 9 h. mat. — N° 3 : oreille moins épaissie, scléreuse avec nombreuses croûtes : T. 39°. R. 60. — N° 4 : oreille moins épaissie qu'hier, croûtes au bord externe ; lésion moins accentuée que dans le n° 3. T. 38°,7. R. 78. Injection 0,0002.

26 *mars*, 4 h. soir. — N°s 3 et 4 : oreilles dans les mêmes conditions.

27 *mars*, 9 h. mat. — N° 3 : poids, 1 875. Oreille parcheminée, toujours épaisse avec nombreuses croûtes. T. 39°,3. R. 60. — et 4 h. soir : poids 1 825, oreille froide, d'épaisseur presque normale, croûtes à la face externe. T. 39°,5. R. 72. Injection 0,0002.

27 *mars*, 4 h. soir. — N° 3 : oreille chaude, dure, moins épaissie qu'hier. T. 39°,2. R. 84. — N° 4 : oreille presque guérie, quelques points encore durs. T. 40. R. 78. — Injection 0,0002.

28 *mars*, 9 h. mat. — N° 3 : oreille dans les mêmes conditions qu'hier. T. 39°,3. R. 60. — N° 4 : oreille guérie, dure seulement au niveau de croûtes. T. 40°,4. R. 84. Injection 0,0001.

28 *mars*, 3 h. soir. — N° 3 : oreille parcheminée moins chaude. T. 39. R. 44. — N° 4 : oreille guérie. T. 40. R. 84.

29 *mars*, 9 h. mat. — N° 3 : mourant. N° 4 : T. 39. R. 64. Autopsie du n° 3, négative.

30 *mars*, 8 h. mat. — N° 4 : poids 1 365. T. 38°,5. R. 66.

1er *avril*, 2 h. soir. — Autopsie. Nécrose circonscrite à l'endroit de la piqûre. Reins blancs avec diminution de la substance médullaire. Poumons normaux. Signes d'entérite. Examen bactériologique négatif.

TROISIÈME PAIRE

25 *mars*, 3 h. soir. — N° 5 : poids 1 660. — N° 6 : poids 2020 ; friction à l'oreille avec l'huile de croton, durée demi-minute suivie dans le n° 6 d'injection de 0,0002.

26 *mars*, 9 h. mat. — N° 5 : résultat négatif. T. 37. R. 30. — N° 6 : oreille chaude, œdémateuse avec taches érythémateuses, vaisseaux pas visibles. T. 39°,3. R. 60. Injection 0,0002.

26 *mars*, 5 h. soir. — N° 6 : injection 0,0002.

27 *mars*, 9 h. matin. — N° 5 : poids 1 440 ; abattu, il va mourir, peut-être il était déjà malade. T. 36°. — N° 6 : poids 1 980. Oreille froide, moins épaissie qu'hier avec croûtes sur le bord externe. T. 39°,7. R. 72. Injection 0,0002.

27 *mars*, 4 h. soir. — N° 5 : mourant. — N° 6 : oreille presque guérie, quelques points toujours un peu durs. T. 39. R. 72. Injection 0,0002.

28 *mars*, 9 h. matin. — N° 5 : Autopsie. Gastrite ulcéreuse. — N° 6 : oreille guérie seulement un peu dure au niveau de croûtes. T. 3°5. R. 78.

Du 28 au 30 *mars*. — La température a oscillé entre 39 et 40°, 5, les respirations entre 64 et 72, le poids était descendu à 1 820 grammes.

1er *avril*, 2 h. soir. — Autopsie. Nécrose à l'endroit de la piqûre. reins très hypérémiés, particulièrement dans la substance médullaire. Poumons normaux, entérite. Examen bactériologique négatif.

QUATRIÈME PAIRE

26 *mars*, midi. — N° 1. — N° 7 : oreille droite maintenue dans l'eau chaude à 53 degrés pendant deux minutes et demie, injections 0,0002 au n° 7.

26 *mars*, 4 h. soir. — N° 1 : oreille très œdémateuse. — N° 7 : oreille œdémateuse mais en moindre degré que dans le n° 1, vaisseaux pas visibles. Injection, 0,0002.

27 *mars*, 9 h. matin. — N° 1 : oreille froide, très œdémateuse, très épaissie. T. 39. R. 48. — N° 7 : oreille froide, œdémateuse avec très petites vésicules. T. 37. R. 36. Injection 0,0002.

27 *mars*, 4 soir. — N° 1 : oreille dans les mêmes conditions. T. 39°,2. R. 66. — N° 7 : oreille moins épaissie que ce matin. Hématurie. R. 36. T. 37. Injection 0,0001.

28 *mars*, 9 soir. — N° 1 : oreille toujours très épaissie avec abondantes phlyctènes. R. 42. — N° 7 : oreille toujours un peu œdémateuse, petites croûtes et phlyctènes ; le lapin est très abattu. T. 35. R. 42. Injection 0,0001.

28 *mars*, 5 h. soir. — N° 1 : oreille dans les mêmes conditions que ce matin. T. 38°,5. R. 48. — N° 7 mourant.

29 *mars*, 9 h. mat. — N° 7 : Autopsie. — Reins très hypérémiés. Nécrose à l'endroit de la piqûre ; entérite. Poumons tout à fait sains. Examen bactériologique négatif.

CINQUIÈME PAIRE

29 *mars*, 3 h. soir. — N° 8 : poids 2 300. — N° 9 : poids 2 045, friction à l'oreille gauche avec l'huile de croton, durée demi-minute, suivie dans le n° 9 d'injection 0,0002.

30 *mars*, 8 h. mat. — N° 8 : oreille chaude, très épaissie, vaisseaux pas visibles, taches érythémateuses. T. 38. R. 54. — N° 9 : oreille pas chaude, avec les mêmes caractères du précédent, mais en moindre degré. Urine sanguinolente. T. 38°, 2. R. 66. Injection 0,0001.

30 *mars*, 3 h. soir. — N° 8 : oreille plus épaisse que ce matin. T. 38° 8. R. 90. — N° 9 : oreille diminuée en épaisseur, par conséquent très marquée la différence avec le n° 8. T. 39°, 2. R. 90. Injection, 0,0001.

31 *mars*, 9 h. mat. — N° 8 : oreille très épaissie avec nombreuses vésicules. T. 38°,3. R. 90. — N° 9 : oreille très améliorée, froide, en quelques endroits presque guérie. T. 38°,6. R. 48. Injection 0,0001.

1er *avril*, 9 h. mat. — N° 8 : oreille diminuée en épaisseur, croûtes sur la face externe. T. 38°,5. R. 60. — N° 9 : oreille froide, avec croûtes peu nombreuses, le lapin est abattu. T. 37°,8. R. 36.

1er *avril*, 3 h. soir. — N° 8 : oreille dans les mêmes conditions

T. 38°,8. R. 86. — N° 9 : oreille guérie, dure seulement au niveau des croûtes. T. 37°,4. R. 42.

2 *avril*, 9 h. mat. — N° 8 : oreille moins épaissie, parcheminée. T. 38°,7. R. 60. — N° 9 : oreille dans les mêmes conditions qu'hier. T. 37°,2. R. 48.

4 *avril*, 3 h. soir. — N° 9 : Autopsie. Reins très congestionnés, poumons sains, catarrhe intestinal, nécrose à l'endroit de la piqûre. Examen bactériologique négatif.

SIXIÈME PAIRE.

31 *mars*, 3 h. soir. — N° 12 : poids 1 820. — N° 13 : poids 1 970. Friction à l'oreille gauche avec l'huile de croton, durée d'une demiminute, suivie dans le n° 13 d'injection 0,0001.

1er *avril*, 9 h. mat. — N° 12 : oreille chaude, épaissie, vaisseaux pas visibles. T. 39°. R. 78. — N° 13 : conditions presque semblables au n° 12. T. 39°,2. R. 96. Injection 0,0001.

1er *avril*, 3 h. soir. — N° 12 : oreille dans le même état que ce matin. T. 39°,5. R. 70. — N° 13 : oreille moins épaissie, néanmoins pas une différence bien marquée avec le précédent. T. 39°. R. incomptables. Injection 0,0001.

2 *avril*, 9 h. mat. — N° 12 : oreille toujours chaude, œdémateuse, mais moins qu'hier, phlyctènes à la racine. T. 38°,8, R. 60. — N° 13 : oreille moins épaisse qu'hier, par conséquent un peu plus marquée la différence avec l'autre. Petites vésicules au bord interne. T. 39°. R. incomptables.

2 *avril*, 4 h. soir. — N° 12 : oreille moins épaisse que ce matin. — N° 13 : oreille moins épaissie en comparaison avec le n° 12. T. 39°. R. 78. Injection 0,00005.

3 *avril*, 9 h. mat. — N° 12 : oreille toujours un peu épaisse, scléreuse avec nombreuses croûtes. T. 38°,8. R. 54. — N° 13 : oreille dure, scléreuse, mais en degré moindre que l'autre, particulièrement à la racine. T. 39°. R. 90.

3 *avril*, 3 h. soir. — N° 12 : poids 1 830. — Oreille comme ce matin. T. 39°,2. R. 78. — N° 13 : poids 1 940. — Oreille comme ce matin. T. 39°,3. R. 96.

4 *avril*, 9 h. mat. — N° 12 : oreille dure, scléreuse, avec nombreuses croûtes. T. 39°,5. R. 96. — N° 13 : oreille moins épaisse, parcheminée. T. 39°,2. R. 120.

4 *avril*, 5 h. soir. — N° 12 : oreille moins épaisse, parcheminée. T. 39°,5, R. 114. — N° 13 : oreille moins épaisse, parcheminée. R. 136.

5 *avril*, 9 h. mat. — N° 12 : oreille parcheminée, toujours un peu épaisse. T. 39°,2. R. 90. — N° 13 : oreille presque normale en épaisseur. T. 39°,6. R. 120.

Les lapins toujours bien portants ont été sacrifiés pour d'autres expériences le 14 *avril*.

SEPTIÈME PAIRE

4 *avril*, 5 h. soir. — N° 14 : poids 1730. — N° 15 : poids 1830. — Friction à l'oreille gauche avec l'huile de croton, durée une demi-minute, suivie dans le n° 15 d'injection 0,0001.

5 *avril*, 9 h. mat. — N° 14 : oreille chaude, très œdémateuse. T. 39°. R. 90. — N° 15 : oreille œdémateuse, mais en moindre degré que l'autre. T. 39°,5. R. 120.

5 *avril*, 3 h. soir. — N° 14 : oreille toujours épaisse avec phlyctènes au bord externe. — N° 15 : oreille encore épaisse, mais moins que l'autre. T. 39°,9. R. 96. Injection 0,0001.

6 *avril*, 9 h. mat. — N° 14 : oreille chaude, moins œdémateuse, avec vésicules et croûtes à la pointe. T. 39°. R. 66. — N° 15 : oreille toujours un peu épaissie avec phlyctènes à la racine. Différence un peu marquée avec le n° 14. — T. 39°. R. 120.

6 *avril*, 3 h. soir. — N° 14 : oreille en même état que ce matin. T. 39°,5. R. 96. — N° 15 : oreille en même état que ce matin. R. 136. Injection 0,00002.

7 *avril*, 9 h. mat. N° 14 : oreille presque guérie, toujours un peu dure avec croûtes. T. 39°,5. R. 54. — N° 15 : oreille guérie, avec petites croûtes. Différence peu marquée du précédent. T. 38°,8, R. 90.

HUITIÈME PAIRE

7 *avril*, 5 h. soir. — N° 16 : poids 1930. — N° 17 : poids 1985. Friction à l'oreille gauche avec l'huile de croton, durée un quart de minute, suivie dans le n° 17 d'injection 0,0001.

8 *avril*, 9 h. mat. — N° 16 : oreille chaude, œdémateuse, pas visibles les vaisseaux. T. 39°,2. R. 48. — N° 17 : oreille dans les mêmes conditions que le précédent, l'épaississement un peu moins marqué. T. 39°. R. 78. Injection 0,00002.

8 *avril*, 4 h. soir. — N° 16 : oreille chaude, très épaisse, avec phlyctènes à la face externe. T. 39°,1. R. 90. — N° 17 : oreille un peu moins épaisse que dans le n° 16, avec petites phlyctènes à la face externe. T. 39°,3. R. 102. Injection 0,0001.

9 *avril*, 8 h. mat. — N° 16 : oreille moins épaissie qu'hier, dure, avec croûtes nombreuses à la face externe. T. 38°,9. R. 36. — N° 17 : oreille dans les mêmes conditions que l'autre, mais un peu moins épaisse; croûtes au bord externe. T. 38°,9. R. 66. Injection 0,000025.

9 *avril*, 2 h. soir. — N° 16 : oreille chaude, scléreuse, avec nombreuses croûtes, moins épaissie qu'hier. T. 38°,7. R. 48. — N° 17 : oreille scléreuse avec croûtes, un peu moins épaissie que dans le n° 16. T. 38°,8. R. 78. Injection 0,000025.

10 *avril*, 8 h. mat. — N° 16 : oreille parcheminée, presque normale en épaisseur. T. 39°,6. R. 42. — N° 17 : mêmes conditions, différence peu marquée avec l'autre. T. 38°,6. R. 60.

NEUVIÈME PAIRE

7 *avril*, 3 h. soir. — N° 18 : poids 1480. — N° 19 : poids 1880. Friction à l'oreille gauche avec l'huile de croton, durée, un quart de minute suivie dans le n° 19 d'injection 0,0001.

8 *avril*, 8 h. mat. — N° 18 : oreille chaude, œdémateuse, pas visibles les vaisseaux. T. 38°,9. R. 72. — N° 19 : mêmes conditions. T. 39°,1. R. 108. Injection 0,00002.

8 *avril*, 4 h. soir. — N° 18 : oreille dans le même état que ce matin, avec phlyctènes sur la face externe. T. 38°,8. R. 96. — N° 19 : même état que l'autre. T. 39°,5. R. 108. Injection 0,000025.

9 *avril*. 8 h. mat. — N° 18 : oreille chaude, un peu moins épaisse qu'hier, avec croûtes sur la face externe. T. 38°,8. R. 84. — N° 19 : pas de différence avec le n° 18. R. 54. Injection 0,000025.

9 *avril*, 2 h. soir. — N° 18 : oreille dans les mêmes conditions que ce matin. T. 38°,7. R. 72. — N° 19 : même état que l'autre. T. 39°. R. 60. Injection 0,000025.

10 *avril*, 8 h. mat. — N° 18 : oreille parcheminée, d'épaisseur presque normale. T. 38°,7. R. 42. — N° 19 : oreille parcheminée d'épaisseur presque normale. T. 39°,1. R. 48.

DIXIÈME PAIRE

10 *avril*, 2 h. soir. — N 20 : poids 1660. — N° 21 : poids 2010, oreille maintenue la moitié supérieure dans l'eau chaude à 53 degrés pour 3 minutes. Dans le n° 21, injection 0,0001.

11 *avril*, 9 h. mat. — N° 20 : oreille dure, épaissie en toute la moitié supérieure et le long du bord interne. T. 38°,4. R. 42. — N° 21 : oreille dans les mêmes conditions, peut-être un peu moins épaisse. T. 38°,8. R. 54. Injection 0,00005.

11 *avril*, 3 h. soir. — N° 20 : même état que ce matin. T. 38°,7. — N° 21 : même état que ce matin. T. 39°,2. Injection 0,00005.

12 *avril*, 8 h. mat. — N° 20 : oreille presque guérie sans phlyctènes. T. 38°,7. R. 36. — N° 21 : même état que le n° 20. T. 38°,7. R. 54.

VI

NOUVEAUX APPAREILS A CONTENTION

Par M. MALASSEZ

(TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HISTOLOGIE DU COLLÈGE DE FRANCE)

Appareils à contention pour : 1° lapins ; 2° cochons d'Inde ; 3° rats, chats, chiens. APPENDICE : Cages, tables, aquariums pour grenouilles.

Les appareils à contention, ou contentifs, habituellement employés, blessent souvent les animaux, ou bien ne les maintiennent pas assez solidement ; des expériences peuvent ainsi être manquées, ou tout au moins rendues plus difficiles. Il était donc utile de perfectionner ces appareils. C'est ce que j'ai essayé de faire, et je suis arrivé, en 1889, à un système un peu différent des précédents qui m'a donné d'excellents résultats pour les quelques animaux auxquels je l'ai appliqué jusqu'ici : lapins, cobayes, rats, poulets et pigeons, chiens, chats. J'ai déjà présenté à la Société de biologie (séances des 8 février et 31 mai 1890) les divers appareils que j'ai fait construire[1]. Maintenant qu'ils ont été essayés depuis un plus long temps et par un plus grand nombre de personnes, je crois pouvoir les recommander, et leur donner une plus grande publicité. Je les décrirai successivement.

I. — CONTENTIFS POUR LAPINS.

Les contentifs pour lapins se composent des pièces suivantes (voyez fig. 1) :

1. Mariaud, fabricant d'instruments de chirurgie à Paris, 41, boulevard Saint-Michel.

1° Un plateau métallique remplaçant la planchette en bois habituellement employée pour attacher l'animal;

2° Une tige verticale se fixant sur le plateau et destinée à supporter le mors;

3° Une pièce intermédiaire servant à placer le mors sur la tige verticale d'appui dans la direction, position et situation voulues;

4° Un mors pour maintenir la tête de l'animal.

1° Le *plateau* sur lequel on attache l'animal est en métal, ce qui permet de le nettoyer et de le stériliser plus facilement. Les bords sont relevés à 45° environ, afin que les liquides divers qui peuvent s'échapper du corps de l'animal, ne se

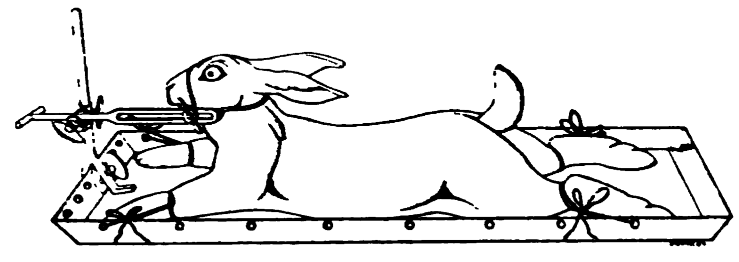


Fig. 1.

répandent pas sur la table de travail. Des trous, placés de distance en distance, sur cette partie relevée, tout près du bord libre, sont destinés à recevoir les ficelles qui servent à attacher les pattes de l'animal. Comme ils sont nombreux, on peut donner aux pattes la position que l'on veut. Au lieu de faire percer des trous sur le rebord des plateaux, on peut prendre de ces petits étaux qui servent de bornes dans les piles, et que l'on trouve tout faits et à bon compte dans le commerce. On les place à l'endroit voulu, et on y attache les liens qui retiennent les pattes de l'animal.

J'avais fait construire ces plateaux il y a plusieurs années déjà, pour nos autopsies et nos dissections, et nous en avions été très satisfaits. Quand ils sont, comme les nôtres, en simple tôle galvanisée ou étamée, ils sont peu coûteux ; on peut donc en avoir un assez grand nombre en service et de tailles différentes, selon les animaux auxquels ils doivent servir. De plus,

il est facile de les faire construire par le premier ferblantier venu; il faut avoir soin seulement que les tôles soient assez épaisses, et que, pour plus de solidité, elles soient doublées au niveau des rebords et rivées aux angles. Ceux que fournit le constructeur sont obtenus par emboutissage et sont d'une seule pièce.

Les plateaux pour lapins doivent avoir environ 70 centimètres de long, 30 de large, et de 2,5 à 3 centimètres de rebord.

2° La *tige verticale* est cylindrique, longue de 16 centimètres environ avec un diamètre d'à peu près 8 millimètres. Elle présente à son extrémité inférieure une pince, inclinée, comme le rebord, de 45° environ; laquelle sert à fixer solidement la tige sur n'importe lequel des plateaux susdits, à la place que l'on veut. La branche antérieure de la pince se prolonge un peu en avant, de façon à venir buter contre le fond du plateau et à empêcher le rebord de ployer, si le mors et la tige étaient tirés trop violemment de ce côté.

3° La *pièce intermédiaire* se compose d'un anneau qui entoure la tige verticale, peut glisser le long d'elle et se placer à la hauteur et dans la direction voulues, grâce à une vis de pression. Cet anneau présente sur le côté une sorte de petit arc ouvert en haut dans la concavité duquel on fixe la tige du mors. La fixation est obtenue à l'aide d'une vis qui vient presser la tige du mors dans une rainure; de cette façon, la tige, une fois serrée, ne peut plus s'échapper.

Cette rainure n'est pas creusée sur l'anneau même, mais sur une petite lame verticale appliquée contre l'anneau et jouissant d'un certain degré de mobilité autour d'un axe horizontal. Il en résulte que la tige du mors peut être placée, comme cette lame, soit horizontalement, soit obliquement en haut ou en bas; puis, comme la vis agit en même temps et à la fois sur la tige et sur la lame, toutes ces pièces se trouvent fixées du même coup dans la position qu'on leur a donnée, lorsqu'on serre la vis. Pour obtenir plus de fixité, les surfaces de frottement entre l'anneau et la lame ont été rayées.

4° Le *mors*, qui est peut-être la pièce la plus importante des contentifs, se compose d'une tige métallique se terminant à

l'une de ses extrémités par une petite barre transversale qui sert de poignée et permet de tenir solidement l'appareil en main.

L'autre extrémité se recourbe en crosse ou en crochet et sert à saisir le cou de l'animal en arrière de la saillie que forme sur lui l'occipital. Les branches du crochet ont environ 4 centimètres de long, de façon à descendre au-dessous de l'angle de la mâchoire inférieure. Leur écartement est de 3,8 cent. seulement, ce qui leur suffit pour embrasser le cou, mais ne leur permet pas de dépasser la saillie formée par l'occiput et le maxillaire inférieurs, saillie contre laquelle ils sont arrêtés. Il en résulte que la tête se trouve ainsi solidement accrochée soit qu'on tire avec le mors sur l'animal, soit que celui-ci cherche à fuir en reculant. J'appellerai ce crochet : crochet occipital.

Le long de la tige du mors glisse une pièce métallique que l'on peut fixer à l'aide d'un écrou au point voulu et qui porte en haut et en dedans d'elle un anneau. Cet anneau est de forme ovoïde à petite extrémité inférieure et mesure 47 millimètres dans son diamètre longitudinal, 32 millimètres dans son plus grand diamètre transversal. Cette forme et ces dimensions sont telles qu'il peut entourer les museaux des lapins ordinaires et s'enfoncer plus ou moins loin sur eux, mais il est toujours arrêté par le crâne qui est beaucoup plus grand que lui. Je l'appellerai anneau facial.

On conçoit qu'une fois la tête saisie en arrière par le crochet occipital, si l'on pousse suffisamment l'anneau sur la face et qu'on le fixe à cette place, la tête se trouvera solidement prise entre le crochet occipital en arrière, l'anneau facial en avant et sur les côtés.

J'ai imaginé divers dispositifs pour faire glisser l'anneau de la tige et le fixer au point voulu. Dans l'un de ceux essayé, la pièce qui le porte glisse dans une fente longitudinale que présente la tige et se fixe au moyen d'une vis écrou placée de l'autre côté (fig. 1). Cette disposition a l'avantage d'être très simple et de rendre l'appareil réversible, c'est-à-dire propre à être placé d'un côté de la tête ou de l'autre. Il suffit en effet pour cela de desserrer l'écrou de façon à dégager la partie qui glisse

dans la fente de la tige et maintient l'anneau dans sa position; puis on renverse celui-ci, on resserre l'écrou et l'on n'a plus qu'à retourner l'appareil.

Dans un autre dispositif, l'anneau facial est situé à l'extrémité antérieure d'une tige qui entoure la tige principale (fig. 2); ou bien, lui est simplement appliquée à l'aide de deux petits anneaux (fig. 3). L'autre extrémité, laquelle est située du côté de la poignée, porte une vis de pression qui sert à fixer les deux tiges l'une sur l'autre. De cette façon on peut mettre l'anneau facial en place sans approcher la main de la tête, ce qui est très utile avec les animaux qui mordent ou qui griffent. L'appareil ainsi disposé n'est pas réversible, il serait facile cependant d'obtenir cet effet; j'en ai indiqué le moyen au constructeur, il ne l'a pas encore fait, craignant de compliquer le mécanisme.

La manœuvre de l'appareil est des plus simples. On place d'abord le crochet occipital sur la nuque, derrière l'occipital et les deux maxillaires; puis, la tige étant ramenée le long du bord inférieur du maxillaire inférieur, on pousse l'anneau facial sur le museau de l'animal; on serre l'écrou, et l'on fixe le mors sur la tige à l'aide de la pièce intermédiaire.

On peut encore, et c'est peut-être préférable quand on n'a pas d'aide, commencer par placer solidement le mors sur sa tige d'appui, dans une position horizontale, à 7 ou 8 centimètres du plateau. L'animal est déposé sur le plateau, et saisissant les oreilles de la main droite on porte la tête dans le crochet occipital de façon que la concavité de celui-ci appuie sur la nuque derrière l'occipital et que ses côtés passent en arrière et au-dessus des angles de la mâchoire inférieure. Cela fait, on saisit aussitôt de la main gauche l'écrou de l'anneau facial, on amène celui-ci sur le museau de l'animal et l'on serre l'écrou.

Il ne faut pas enfoncer par trop l'anneau sur le museau, afin de ne pas faire souffrir l'animal et qu'il ne se débatte pas; il ne faut pas non plus le laisser trop lâche, sans quoi l'animal pourrait se dégager la tête, avant qu'on ait attaché les pattes postérieures; ce qu'il ne peut plus faire une fois celles-ci attachées. On doit donc procéder immédiatement à cette opération. Avec une ficelle mise en double, on forme un nœud

coulant dans lequel on entre une ou les deux pattes postérieures, on serre, puis l'on passe un des chefs de la ficelle dans un des trous du rebord du plateau, et après avoir tiré plus ou moins sur la patte, on fait avec l'autre chef un nœud en rosette simple ou double. On attache ensuite l'autre patte de derrière, puis les deux de devant.

Si l'on a besoin que l'animal soit couché sur le dos, ventre en l'air, on commence toujours par lui fixer la tête comme il vient d'être dit, puis on le soulève doucement en l'air, on le retourne et on le replace sur le plateau, mais cette fois sur le dos. On n'a plus qu'à fixer à nouveau le mors sur la tige d'appui, dans la position et direction convenables, puis on attache les pattes, toujours les postérieures d'abord, les antérieures ensuite.

Pour détacher l'animal la manœuvre est inverse. On dégage les pattes antérieures, puis les postérieures, on remet l'animal sur le ventre s'il était sur le dos, ou sur l'un des côtés ; on desserre l'écrou de l'anneau qu'on repousse hors du museau et l'animal est libre. Je le répète, tout cela se fait rapidement, facilement, sans aide. Quand on s'y prend bien, l'animal ne souffre pas, il respire librement, il ne se débat pas.

Je ferai remarquer qu'avec cet appareil le champ opératoire est très large, la majeure partie de la tête étant libre ; on peut pratiquer la piqûre du bulbe, le crochet occipital passant assez en arrière de l'occipital ; enfin, quand on a un mors réversible, on peut agir à volonté sur l'un ou l'autre côté de la tête.

II. — CONTENTIFS POUR COCHONS D'INDE ET JEUNES LAPINS

Les contentifs pour cobayes (ce sont eux aussi qu'il faut employer pour les jeunes lapins) ne diffèrent des précédents que par les plus petites dimensions du plateau et du mors. Le plateau doit avoir environ 40 centimètres de long, 20 de large avec un rebord de 2 à 2,5. Le crochet occipital aura une ouverture de 2,5; l'anneau facial, toujours de forme ovoïde à petite extrémité inférieure, un diamètre longitudinal de 3,5 et le plus grand diamètre transversal de 2,5.

On se sert toujours de la même tige d'appui et de la même pièce intermédiaire ; la manœuvre est la même.

III. — CONTENTIFS POUR RATS, POULETS ET PIGEONS

Les contentifs pour rats utilisent toujours la même tige d'appui et la même pièce intermédiaire; le plateau et le mors sont seulement plus petits encore. Le plateau doit avoir 32 centimètres de long sur 16 de large et 2 de rebord. Le crochet occipital aura 1,8 d'ouverture; l'anneau facial, de forme ovoïde, à petite extrémité inférieure, 2,4 dans son diamètre longitudinal, 1,8 dans son plus grand diamètre transversal. Il est nécessaire que la tige du mors soit du second type que j'ai décrit, c'est-à-dire à anneau facial situé à l'extrémité d'une tige, afin de ne

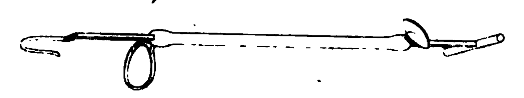


Fig. 2.

pas être obligé d'approcher trop près la main de la tête de l'animal et de ne pas risquer d'être mordu (fig. 2).

Pour mettre le mors en place, un aide doit, avec une pince, saisir le rat par le tronc et le maintenir en face de l'opérateur en position verticale. On opère toujours de la même façon, mais quelques précautions sont à prendre. En plaçant le crochet occipital sur la nuque en arrière de la tête, il faut avoir soin de tenir l'anneau facial assez éloigné de l'animal afin que celui-ci ne le saisisse pas avec ses pattes. Puis, quand la tête de l'animal se trouve bien dans l'axe de la tige du mors (cela n'a lieu que par moments, l'animal inquiet faisant aller sans cesse la tête d'un côté ou de l'autre), on pousse rapidement l'anneau facial sur le museau. Si l'on ne va pas assez vite, l'animal saisit l'anneau facial avec ses pattes et parfois rejette la tête de côté, l'opération est à recommencer ; ou bien encore les pattes se trouvent prises avec le museau et l'animal est moins bien tenu. La tête une fois prise comme il faut, on fait de l'animal ce que l'on veut.

Le contentif à rats peut également servir à maintenir les poulets et les pigeons.

IV. — CONTENTIFS POUR CHATS

On se sert toujours de la même tige d'appui, de la même pièce intermédiaire et, comme plateau, on prend celui du lapin; le mors seul est spécial. Sa tige doit être du second type que j'ai décrit et suffisamment longue pour que les mains de l'opérateur restent assez éloignées de l'animal qui souvent mord et griffe furieusement. L'anneau facial, à raison de la forme particulière du museau du chat, doit être, non plus ovoïde comme précédemment, mais circulaire avec un diamètre d'environ 4 centimètres. Le crochet occipital doit avoir une

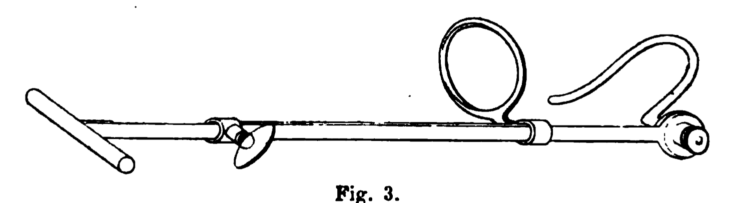


Fig. 3.

ouverture d'à peu près 44 millimètres et son plan être, non plus horizontal comme dans les autres appareils, mais incliné de 35° à 40° sur celui de la tige. Cette dernière disposition est nécessitée par le fait que la saillie sur laquelle le crochet doit s'appuyer, saillie constituée, je le rappelle, par l'occipital et la branche montante du maxillaire inférieur, n'est plus, comme chez les rongeurs, à peu près dans le prolongement de la branche horizontale de cet os et de la tige du mors qui doit être parallèle à cette branche; elle forme, au contraire, un angle assez notable dont il faut tenir compte (fig. 3).

V. — CONTENTIFS POUR CHIENS

Les contentifs pour chiens, tout en étant basés sur les mêmes principes que les précédents et formés par conséquent de pièces analogues, présentent cependant avec eux d'assez grandes différences en raison de la taille de ces animaux, de

leur conformation et des expériences qu'on peut avoir à pratiquer sur eux (fig. 4 et 5).

1° Occupons-nous d'abord du *mors*. J'ai tenu à ce que le même puisse servir pour des chiens de taille très différente, à ce qu'il soit réversible, c'est-à-dire puisse être placé sur le côté droit comme sur le côté gauche de la tête, à ce que, le mors une fois en place, il soit facile d'ouvrir ou de fermer la gueule à volonté.

Le crochet occipital doit avoir une ouverture d'environ 8^c,6. Comme celui des chats et pour les mêmes raisons, il est incliné d'une quarantaine de degrés sur la tige du mors. De plus, il peut être rapproché ou éloigné de la tige afin de servir à des animaux de taille très différente, dont l'occipital est par conséquent plus ou moins distant de l'angle de la mâchoire inférieure. Dans ce but, le crochet occipital forme une pièce distincte de la tige du mors ; celle-ci se divise, à sa partie antérieure, en deux branches assez courtes, inclinées d'environ 40 degrés, et se dirigeant l'un en haut, l'autre en bas. Le crochet occipital se fixe sur l'une ou sur l'autre de ces branches, suivant le côté de la tête où l'on veut placer l'appareil ; plus près de la tige, s'il s'agit d'un petit animal ; plus loin, s'il s'agit d'un gros.

L'anneau facial, pour s'adapter à la forme du museau chez le chien, n'est plus circulaire comme chez le chat, ni ovoïde à petite extrémité inférieure comme chez les lapins, cobayes et rats ; il est ovoïde à grosse extrémité inférieure et aplatie. En ce point, le diamètre est d'environ 6 centimètres.

De plus, afin de pouvoir être appliqué à des animaux de taille très différente, il n'est plus d'une seule pièce, mais composé de deux parties : une inférieure, faisant corps avec la pièce qui glisse sur la tige ; une supérieure qui est reliée à cette pièce par une crémaillère verticale placée sur le côté ; elle peut être ainsi écartée ou rapprochée à volonté de la partie inférieure de l'anneau, depuis 6^c,5 jusqu'à 14. La crémaillère est commandée par un pignon qui, étant constamment poussé par un ressort contre un cran d'arrêt, maintient solidement la crémaillère et par conséquent la partie supérieure de l'anneau en la position donnée. Pour déclancher et changer cette posi-

tion, il suffit de pousser sur le pignon du côté de la crémaillère, comme si on voulait l'enfoncer, pendant qu'on tourne soit dans un sens, soit dans l'autre. Une fois la position voulue atteinte, il suffit de lâcher le pignon pour que tout reste solidement en place, sans qu'on soit obligé d'agir sur quelque pièce que ce soit.

La mise en place de l'appareil sur l'animal se fait de la

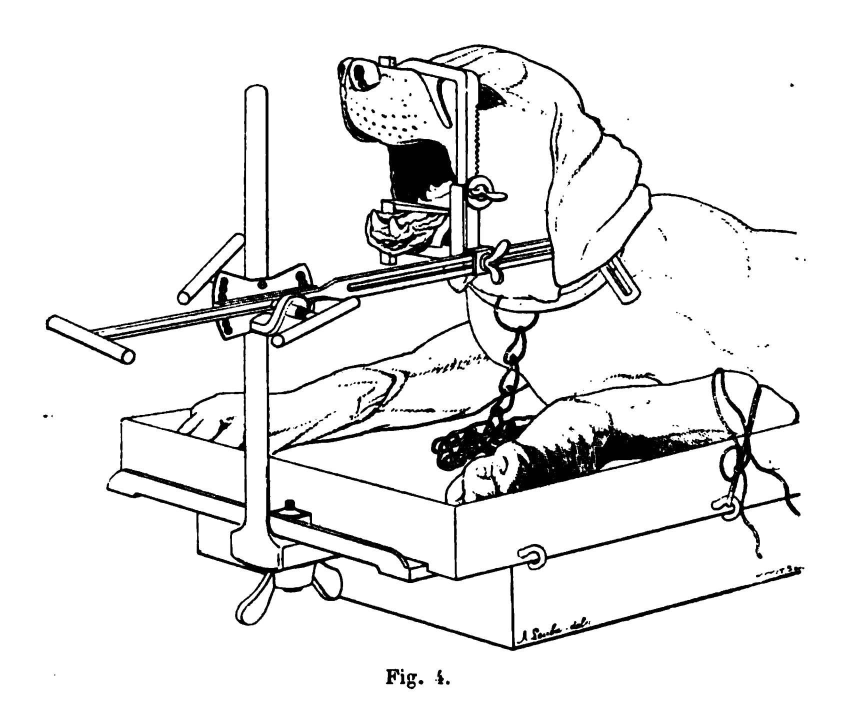


Fig. 4.

même façon que pour les précédents. On commence seulement par donner au crochet occipital la position, à l'anneau facial l'ouverture que l'on juge convenables pour la taille du chien à maintenir. Cela fait, on passe le crochet sous la nuque en arrière de l'occipital, on pousse l'anneau facial sur le museau; il ne reste plus qu'à fixer le mors sur la tige verticale d'appui, à l'aide de la pièce intermédiaire.

Pour les chiens dont on se méfie, on peut les museler avec une ficelle par le procédé habituel avant de leur mettre le

mors; puis, une fois celui-ci mis en place, on retire la ficelle, il n'y a plus alors aucun danger d'être mordu.

La division de l'anneau facial en deux parties dont l'une peut s'écarter à volonté de l'autre m'a donné le moyen d'ouvrir et fermer la gueule de l'animal à volonté et de la quantité nécessaire. Voici comment : l'extrémité libre de chacune de ces parties présente une rainure verticale dans laquelle on peut fixer à l'aide d'une vis de pression, à la hauteur que l'on veut, une lame métallique qui se recourbe à angle droit en forme d' L ou d'équerre.

On introduit d'abord la branche horizontale de cette L, entre les dents de l'animal en arrière des canines. Cette branche est dans ce but aplatie de bas en haut, amincie et arrondie à son extrémité libre; elle est suffisamment longue pour saillir de l'autre côté de la mâchoire. Cela fait, on fixe la branche verticale de l'L à l'une des moitiés de l'anneau, à l'inférieure par exemple; la mâchoire inférieure étant ainsi comprise entre cette pièce et la moitié inférieure de l'anneau, se trouve liée à celle-ci. On en fait autant pour la mâchoire supérieure qui se trouve, de la même façon, liée à la moitié supérieure de l'anneau. Il suffit alors, on le conçoit, de tourner le pignon dans un sens ou dans l'autre pour faire monter ou descendre cette moitié supérieure, ainsi que la mâchoire supérieure qui est entourée par elle; on peut donc ainsi ouvrir ou fermer la gueule de l'animal de la quantité que l'on veut (fig. 4).

Toutes ces manœuvres sont d'une exécution très facile. Je recommanderai seulement: 1° d'enfoncer suffisamment l'anneau facial sur le museau pour que la branche horizontale de l'équerre se trouve d'emblée en arrière des canines; 2° de ne pas trop serrer les mâchoires contre les moitiés correspondantes de l'anneau, parce qu'en les ouvrant, elles prennent une position oblique dans l'anneau et risqueraient d'être comprimées si elles ne jouissaient pas d'un certain jeu.

Pour dégager la tête, on commence par fermer la gueule, puis on retire successivement chacune des lames horizontales, l'animal restant toujours maintenu par l'anneau. Il ne reste plus alors qu'à retirer celui-ci et à dégager le cou.

2° La *pièce intermédiaire*, qui sert à fixer le mors sur la tige

d'appui, ressemble bien, d'une façon générale, à celle des appareils précédents. Cependant, comme en raison de la force de l'animal et de la longueur du mors, le serrage de la vis ne suffirait pas pour maintenir dans la position donnée le mors et la plaque mobile qui le reçoit, celle-ci est munie de deux pointes qui, lorsqu'on produit le serrage, pénètrent dans l'un ou l'autre d'une série de trous percés dans la partie fixe de la pièce intermédiaire et jouent le rôle de crans d'arrêt; la plaque mobile et par conséquent le mors ne peuvent plus dès lors se déplacer. Quand on desserre, les pointes se dégagent toutes seules, grâce à un ressort d'écartement, et l'on peut changer facilement la position de la plaque mobile et du mors.

3° La *tige verticale* a été faite sur deux types différents. Dans l'un d'eux, elle se termine inférieurement par un simple étau

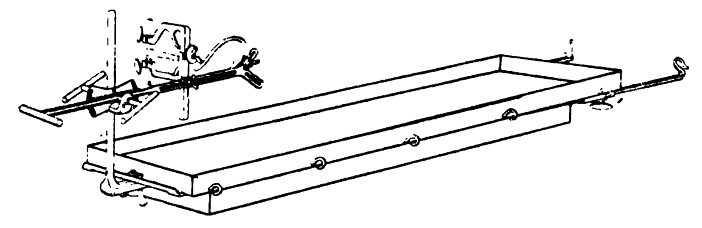


Fig. 5.

qui sert à la fixer sur le bord de n'importe quelle table ou quelle gouttière. Dans l'autre, elle se recourbe à angle droit, et sa partie horizontale passe sous la gouttière ou la table. Là, un dispositif spécial et très simple permet de l'éloigner ou de la rapprocher, de la porter à droite ou à gauche; et il suffit d'agir sur un écrou pour la fixer dans la position donnée. De cette façon, le mors et, par conséquent, la tête de l'animal peuvent être placés dans la position la plus commode pour les besoins de l'expérience.

4° Au lieu d'appliquer cette tige sur une grande table d'opération ou sur la gouttière de Cl. Bernard, il m'a semblé plus commode de l'appliquer à une *petite table basse* dans le genre de celle adoptée depuis longtemps par Ranvier: petite table que l'on place, conme les gouttières, sur la première grande table venue (fig. 5).

Celle que j'ai fait construire n'est pas portée sur quatre pieds isolés, mais sur deux planches placées de champ et arrondies à leurs extrémités. Cela permet de la faire glisser sur la table à la façon d'un traîneau. Les bords ne sont pas plats comme ceux des tables ordinaires; ils sont relevés comme ceux des plateaux sus-décrits afin d'éviter que les liquides s'échappant du corps de l'animal ne se répandent sur la table et de là à terre. Elle est établie en bois léger pour être moins lourde et d'un maniement plus facile, mais elle est recouverte de zinc pour pouvoir être nettoyée plus facilement et plus complètement. Elle est garnie sur les côtés d'une série de crochets afin de pouvoir y attacher, à la hauteur voulue, les liens qui servent à maintenir les pattes de l'animal. Les deux derniers crochets sont fixés à l'extrémité de tiges métalliques situées sous la table, que l'on peut tirer plus ou moins et fixer en place à la hauteur voulue à l'aide de vis de serrage. Grâce à cette disposition et aussi à la faculté de pouvoir écarter également de la table la tige d'appui du mors, on peut fixer de très gros chiens, tout en ayant une table de dimensions assez restreintes. Celle que nous avons n'a que $1^m,10$ de long sur $0^m,40$ de large, et j'ai pu y fixer une grande chienne danoise ayant 1 mètre de longueur de dos, depuis la racine du cou à la racine de la queue.

Avec ces tables, il est bon d'avoir à sa disposition des billots pour soutenir l'animal sur les côtés, l'empêcher de tourner et de se déplacer, pour reproduire en somme l'effet que donnent les gouttières.

CAGES POUR PETITS ANIMAUX. — AQUARIUMS POUR GRENOUILLES

Après nos appareils à contention, je voudrais encore faire connaître : 1° les cages dont nous nous servons au laboratoire pour nos petits animaux : lapins, cobayes, rats; 2° les tables destinées à recevoir ces cages; 3° notre aquarium à grenouilles. J'ai fait établir ces divers objets avec l'aide habile de l'architecte du Collège de France, M. Gerhardt, il y a plusieurs années déjà; nous en avons toujours été très satisfaits.

1° *Cages.* — Les cages sont entièrement en fer galvanisé; aussi est-il facile de les tenir très propres et de les stériliser par la chaleur quand il est nécessaire. Elles sont rectangulaires (fig. 6). Les plus grandes, celles qui sont surtout destinées aux lapins, mesurent 58 centimètres de long, sur 42 de large et 42 de haut; les moyennes, employées de préférence pour les cobayes, pouvant servir aussi pour les petits lapins, ont 42 de long, 28 de large et 32 de haut; les plus petites, réservées aux rats, n'ont plus que 28 de long sur 20 de large et 22 de haut. Grâce à ces proportions dans les longueurs et les largeurs, une cage à lapin occupe juste l'espace de deux cages à cobaye; une cage à cobaye, celui de deux cages à rat : ce qui permet de ranger les cages sur les tables en perdant aussi peu de place que possible.

Elles sont constituées par un bâti en fer plat sur lequel sont rivés de petits barreaux en fil de fer disposés verticalement. Cette disposition des barreaux a l'avantage de rendre les nettoyages très faciles. Cependant nous avons aussi d'autres cages dans lesquelles les barreaux sont remplacés par un simple grillage; elles sont principalement destinées aux animaux qui ont des petits : on empêche ainsi ceux-ci de tomber hors de la cage ou d'être attirés et pris par les chats. On obtient encore les mêmes résultats avec les cages à barreaux en leur ajoutant un grillage, lequel peut être mobile.

La paroi supérieure ou couvercle des cages à lapins et à co-

bayes s'ouvre tout entier à la façon d'une porte; pour prendre et remettre les animaux, c'est plus commode que les portes sur le côté. Les modes d'articulation et de fermeture du couvercle sont très simples et très solides. Pour éviter que les rats ne s'échappent de leur cage pendant qu'on cherche à les y prendre, l'ouverture de leur cage n'occupe qu'une partie du couvercle et la porte est munie d'un ressort qui tend à la maintenir toujours fermée. Le couvercle de toutes ces cages est

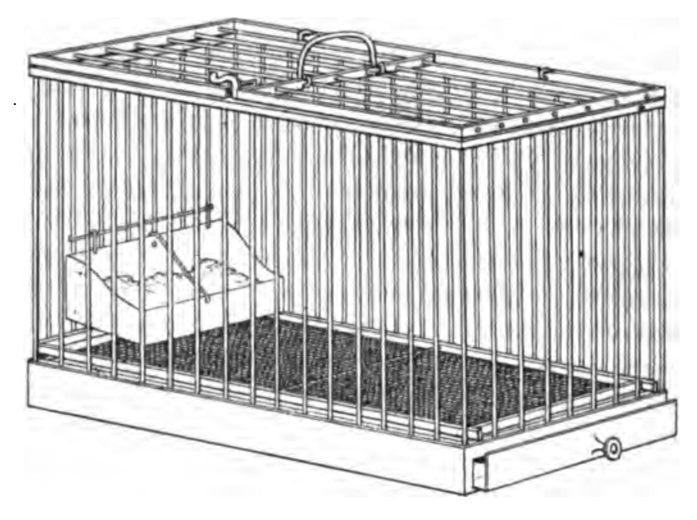


Fig. 6.

pourvu d'une solide et large poignée qui sert à les transporter plus facilement.

Leur fond est double, c'est-à-dire qu'il y a deux fonds l'un au-dessus de l'autre. Le supérieur, sur lequel reposent les animaux, est formé par un grillage. Les mailles en sont assez étroites pour que les animaux ne risquent pas de s'y prendre les pattes, assez larges cependant pour que leurs déjections y passent facilement et ne séjournent pas sous les animaux. En circonstances ordinaires, il est inutile de mettre de la paille ou du foin sur le fond de la cage; ce n'est nécessaire que pour les femelles qui ont des petits ou par les très grands froids. Ce fond grillagé est monté sur un cadre indépendant et

mobile ; aussi peut-il être retiré facilement, nettoyé ou changé, quand il est besoin. Grâce à ces dispositions, nos animaux sont toujours très propres; les légumes qu'on leur donne ne sont pas salis, ils les mangent jusqu'au bout; ils n'ont pas de diarrhée, ils se portent parfaitement.

Le deuxième fond, situé au-dessous du précédent, est destiné à recevoir les déjections des animaux. Il est, dans ce but, en tôle et en forme de tiroir. Il est indépendant du premier et mobile sur la cage, à la façon d'un tiroir; on peut donc le retirer, le nettoyer et le remettre en place sans être obligé de déplacer l'animal et de toucher à sa cage. Quand les cages sont placées sur les tables spéciales que je décrirai plus loin, ces deuxièmes sont inutiles; nous ne nous en servons que lorsqu'il s'agit de transporter l'animal ailleurs, ou de placer la cage sur une table ordinaire.

Il est très facile, avec cette disposition de cages, de recueillir les urines des animaux qui y sont enfermés. Il suffit en effet de placer immédiatement, au-dessous du fond grillagé, un autre fond de même forme, mais garni d'une toile métallique assez fine pour laisser passer l'urine, tout en retenant les crottes et les débris d'aliments. Plus simplement encore, on peut mettre deux fonds grillagés ordinaires l'un au-dessus de l'autre en interposant entre eux la toile métallique fine. D'une façon ou de l'autre, les animaux ne séjournent toujours pas sur leurs crottes; celles-ci se trouvent cependant retenues par la fine toile métallique avec les débris alimentaires, et les urines passent seules dans le tiroir. Pour éviter qu'elles ne s'évaporent, on peut incliner la cage de façon qu'elles se portent dans un des angles antérieurs du tiroir, au niveau duquel on aura fait établir au préalable un petit tuyau de vidange, qui mènera les urines dans un vase approprié.

Avec les fonds grillagés, il n'est plus nécessaire d'avoir des râteliers pour y mettre les herbages et les légumes, puisque ceux-ci ne sont plus salis. On ne s'en sert que dans les cas où il est nécessaire d'avoir des litières. Ces râteliers sont en fil de fer, ils peuvent s'accrocher et se décrocher à volonté; ils n'ont d'ailleurs rien de particulier. Les mangeoires sont en zinc, se fixent aux barreaux ou au grillage de la cage. En tra-

vers de leur ouverture j'ai fait mettre un ou deux fils de fer, cela dépend de leur longueur, de façon que les animaux puissent prendre facilement leur nourriture, mais soient empêchés de la jeter au dehors ou encore de s'y coucher dans leur mangeoire, ainsi que le font souvent les cobayes.

Pour les poulets et les pigeons, nous avons adopté simplement un type de cages existant dans le commerce. Elles sont toutes en fer galvanisé, grillagées, de forme rectangulaire, avec partie supérieure en forme de toit et ouverture sur le côté. Je les ai commandées aussi grandes que possible, permettant cependant, en y introduisant le bras tout entier, d'atteindre les animaux partout et facilement. Elles ont été munies de perchoirs[1].

2° *Tables.* — Les tables et tablettes destinées à recevoir les cages sont également entièrement métalliques. Elles sont constituées par des plaques de tôle, galvanisées, supportées par un bâti en fer. Ces plaques de tôle sont ondulées, et légèrement inclinées de façon que les urines ne mouillent pas le pied des cages et soient dirigées dans le sens voulu (fig. 7).

Dans les tables et tablettes qui doivent recevoir une seule rangée de cages, l'ondulation et l'inclinaison sont transversales, c'est-à-dire perpendiculaires à la longueur de la table ou de la tablette. Il en résulte que les urines d'un animal ne passent jamais au-dessous d'un autre et ne risquent pas d'infecter celui-ci. Le long du bord déclive se trouve une gouttière présentant une pente assez marquée dans le sens de sa longueur; elle récolte les urines provenant de toutes les cages et les entraîne rapidement. On peut activer cet entraînement à l'aide d'un petit filet d'eau arrivant à la partie la plus élevée de la gouttière.

Les tables destinées à recevoir deux rangées de cages à un même étage sont constituées par deux tablettes semblables aux précédentes et disposées comme elles. Leurs bords déclives sont placés, suivant le grand axe de la table, à une petite distance l'un de l'autre. Une gouttière unique se trouve

1. Nos cages ont été construites par M. Maillocheau, 20, quai du Louvre.

audessous et reçoit les urines de l'une et de l'autre tablette.

Ces tables à une ou deux rangées de cages peuvent être à un ou plusieurs étages superposés. Celles que j'ai adoptées sont à deux étages; avec un seul étage, il y aurait eu trop de place perdue et nous n'en avions pas beaucoup à notre disposition ; avec trois étages et plus, il n'y aurait pas eu assez de hauteur entre eux et les cages supérieures eussent été moins à portée de la main.

Le sol des salles où sont nos animaux ainsi que le bas de

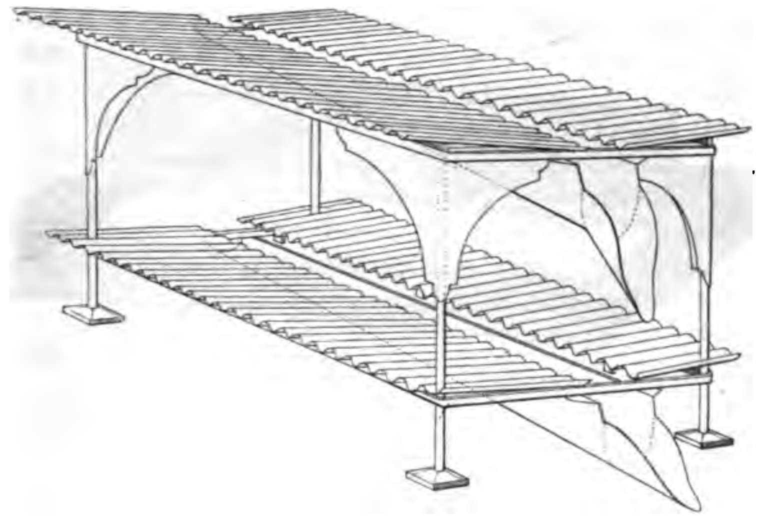


Fig. 7.

leurs murs ont été bitumés. Le sol présente des pentes, menant à des caniveaux ouverts, menant eux-mêmes à un large tuyau de vidange.

Grâce à cet ensemble de dispositions, les animaux peuvent être tenus très proprement sans peine aucune. Pour le nettoyage, le garçon de laboratoire n'a pas besoin de déplacer les cages; avec la lance de la prise d'eau modérément ouverte, il fait couler de l'eau le long du bord le plus élevé des tablettes (en l'absence de prise d'eau, un arrosoir débarrassé de sa pomme remplirait aussi bien le but); l'eau entraîne tout ce qui se trouve dans les ondulations des tablettes : crottes,

débris d'aliments, urine; elle transporte le tout des tablettes dans les gouttières et des gouttières dans les caniveaux. Il faut avoir soin seulement que le jet d'eau soit peu violent, de façon qu'il ne produise pas d'éclaboussures qui viendraient mouiller les animaux dans leurs cages. De temps à autre, on brosse tables, gouttières, sol et caniveaux.

3° *Aquarium pour grenouilles.* — Notre aquarium à grenouilles est constitué par une grande cuve rectangulaire en

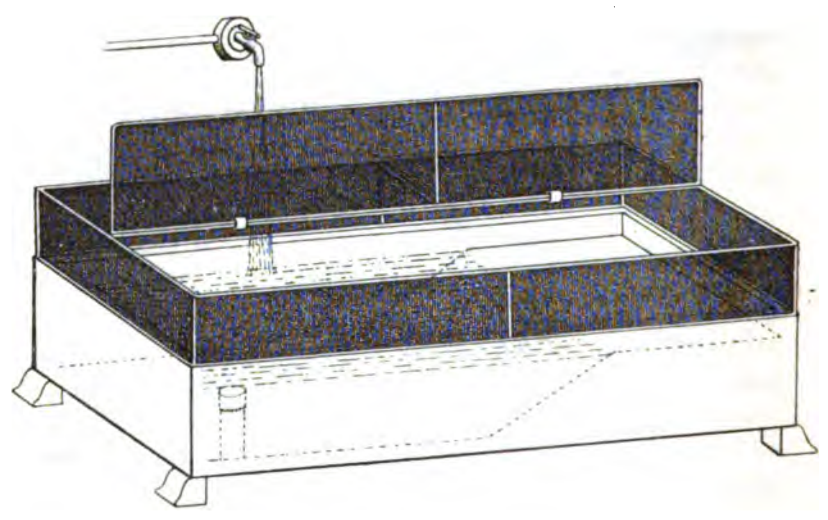


Fig. 8.

ciment avec armature métallique intérieure; ce qui donne une grande solidité avec une faible épaisseur de parois. Son fond n'est pas partout de même niveau. Elle présente à ce point de vue trois parties : une profonde située à l'une de ses extrémités; une se trouvant presque au niveau du bord supérieur du bassin, à l'autre extrémité; une troisième intermédiaire ayant forme de plan incliné et réunissant les deux précédentes (fig. 8).

Dans un des angles du fond, dans la partie la plus déclive, se trouve un tuyau de vidange qui monte verticalement et dont l'orifice supérieur est de très peu au-dessous du niveau de la partie surélevée du fond; il en résulte que, si l'on fait arriver de l'eau dans la cuve, toute la partie profonde se remplit et forme bas-

sin, tandis que la partie surélevée reste toujours à sec et forme une sorte de plage. Les grenouilles peuvent aller ainsi à volonté dans l'eau ou sur la plage. L'extrémité inférieure de ce tuyau de vidange peut se séparer du fond, ce qui permet de vider complètement le bassin; et comme le tuyau est entouré d'un grillage, l'opération peut se faire sans que les grenouilles risquent de s'échapper.

La cuve se prolonge en haut par une partie grillagée en forme de cage, ce qui donne plus d'air et de lumière à l'intérieur. La paroi supérieure est divisée en deux parties dans sa largeur : une postérieure qui reste fixe, et une antérieure qui est mobile et sert de porte. Toutes les parties grillagées, même les plus élevées, sont à mailles très fines; car les grenouilles peuvent grimper ou sauter et passer à travers des orifices très étroits.

J'ajouterai en terminant que nos animaux sont installés au dernier étage des bâtiments que nous occupons et qu'ils s'y trouvent fort bien. Seulement, comme les plafonds étaient très bas, j'ai dû me préoccuper de l'aération. Dans ce but, j'ai fait placer, aux carreaux supérieurs des fenêtres, des vitres perforées. Les trous de ces vitres, je le rappelle, sont coniques ou, plus exactement, en forme de troncs de cône. Il faut avoir soin que la grande base soit dirigée du côté de l'intérieur, afin que l'air en pénétrant dans la pièce s'étale et ne produise pas de courants d'air capables de se faire sentir au loin. D'autre part, j'ai fait établir au plafond des cheminées d'appel. Grâce à ces dispositions, nous pouvons avoir sans inconvénient un assez grand nombre d'animaux dans un assez petit espace.

VII

CONTRIBUTION
A L'ÉTUDE DE LA SYPHILIS CÉRÉBRALE

HÉMORRHAGIE CÉRÉBRALE; ARTÉRITE GOMMEUSE ET THROMBOSE DU TRONC BASILAIRE

PAR MM.
A. JOFFROY et A. LÉTIENNE
Médecin de la Salpêtrière. Interne des hôpitaux.

L'histoire de la syphilis tertiaire présente bien des points encore à l'étude et ce qui rend ces recherches plus intéressantes, c'est que la syphilis et particulièrement ses accidents tertiaires sont généralement accessibles aux moyens thérapeutiques. La plupart du temps, dans ces affections, prévoir le danger, c'est l'éviter.

Toutefois, les conditions dans lesquelles les accidents tertiaires se produisent, rendent souvent cette étude difficile. La syphilis, en effet, a une évolution longue; les malades, qui ont pu être observés au début, finissent par échapper à l'observation, et quand le médecin se trouve en présence des accidents tertiaires, le sujet ne lui fournit que des renseignements incomplets sur l'histoire de sa maladie; on n'a plus qu'une fin d'observation.

Le hasard nous a mis dans des conditions tout à fait différentes. Un malade, atteint de syphilis depuis sept ans, est venu nous consulter pour des troubles cérébraux. Nous avons pu recueillir son observation, noter soigneusement l'état actuel du malade; cela fait, il mourut presque subitement sous nos yeux.

Or, M. le professeur Fournier avait donné des soins à ce malade ; pendant six ans, il avait noté la marche de la maladie, institué un traitement méthodique, strictement exécuté, de sorte qu'on peut dire que l'histoire de cette syphilis a été suivie du premier au dernier jour. Ces circonstances nous permettront d'aborder plus fructueusement les questions multiples que soulève ce fait, à savoir : l'existence de l'hémorrhagie cérébrale d'origine syphilitique, l'artérite syphilitique, et la malignité de la maladie coïncidant avec l'anomalie de siège du chancre initial, les accidents s'étant poursuivis en dépit d'un traitement énergique et scrupuleusement suivi.

OBSERVATION. — *Chancre du médius. — Accidents cérébraux. — Mort brusque. — Artérite cérébrale à manifestations multiples. — Gomme ulcérée et thrombose du tronc basilaire. — Ancien foyer d'hémorrhagie cérébrale.*

Georges P..., âgé de 39 ans, employé de bureau au chemin de fer de l'Ouest, vint le 20 mai 1890 à la Salpêtrière, dans le service de M. Joffroy, demander un avis sur des accidents cérébraux pour lesquels on songeait à une intervention chirurgicale.

Antécédents héréditaires. — Aïeul maternel mort à 70 ans d'une affection indéterminée.

Aïeule maternelle morte subitement à un âge avancé.

Sur les grands parents paternels, pas de renseignements.

Père, âgé de 68 ans; mère âgée de 63 ans; bonne santé habituelle. Ni frères ni sœurs.

Dans les collatéraux, aucune tare morbide à relever.

Antécédents personnels. — Pas de maladies de l'enfance. Vers 10 ans, traumatisme cranien. Le malade, étant penché, se releva brusquement et heurta de la tête une grosse barre de fer. La violence du choc détermina une plaie assez profonde, mais n'occasionna aucune commotion cérébrale sérieuse. L'enfant ne perdit point connaissance. Il put rentrer à la maison, seul, à pied. La plaie guérie, il ne se ressentit jamais de cet accident. Aujourd'hui le pariétal gauche présente un sillon allongé facilement appréciable. C'est cette lésion osseuse qui avait donné l'idée d'une intervention chirurgicale.

En 1883, à l'âge de 33 ans, il prit la syphilis. L'accident initial fut un chancre au médius droit. Les premiers symptômes furent la chute des cheveux, des accès de fièvre et une roséole. Au commencement du mois de juillet 1883, il eut une adénite suppurée de l'aine gauche, qui laissa

une cicatrice. Le malade prit à cette époque du sirop de Gibert et suivit un traitement homéopathique.

Le 22 août 1883, il vint consulter M. le professeur Fournier, qui a eu l'extrême obligeance de nous communiquer ses notes sur les diverses phases de la maladie et le détail du traitement. Il constata sur les téguments des restes de macules et des plaques d'alopécie parmi les cheveux et dans la moustache. Il conseilla une pilule de proto-iodure chaque jour et du quinquina.

Le 22 septembre, aucune manifestation nouvelle ne s'est produite. Le malade, après un repos de quinze jours, reprend quotidiennement une pilule de proto-iodure.

Le 24 octobre, le cubitus gauche est le siège d'une périostose miliaire; à droite et symétriquement on trouve sous la peau une lésion similaire. Le 6 novembre, elles avaient considérablement diminué; et le 17 novembre, elles avaient disparu. Le malade avait pris chaque jour, dans cet intervalle, 4 cuillerées de sirop d'iodure de potassium, dose qu'il continua jusqu'au 27 mai 1884. A cette époque, il eut des syphilides périanales; et on revint au proto-iodure.

Le 8 septembre 1884, il avait pris depuis le début du mal 100 pilules. Le 15 novembre, il cessa le traitement pour le reprendre en février 1885. Puis, après une cessation de quatre mois, en août, il reprit de l'iodure de potassium.

En 1886 (quatrième année de la syphilis), il suivit la médication iodurée avec des intermittences. En septembre, il signala seulement quelques douleurs de tête. Il continua le traitement en 1887. Cette année-là, il eut une diarrhée qui dura six mois, à trois selles par jour. De plus, il ressentit des élancements en divers points du corps, notamment aux membres supérieurs, et quelquefois des engourdissements dans la main gauche.

Il prit alors chaque jour deux pilules de Dupuytren. La diarrhée cessa rapidement; mais les élancements persistèrent et le 22 janvier 1889 (la syphilis ayant six ans), il eut, le matin, mal à la tête et quelques troubles de la parole : il « bredouillait ».

En février et en mars 1889 (septième année de la syphilis), il prit par jour trois pilules, puis, après un repos de dix jours, deux pilules de Dupuytren.

Le 3 juin, le malade étant allé à l'Exposition par un temps chaud, se fatigua beaucoup et y éprouva un malaise qu'on attribua à une légère insolation. Le lendemain matin, il eut, à son lever, un brusque arrêt de la parole : une minute d'aphasie complète. Cela ne dura qu'un instant, il se remit presque aussitôt à parler et s'étonna de ce qui venait de lui arriver. Il paraîtrait (mais la certitude n'est pas absolue sur ce point) qu'il eut en même temps un peu d'engourdissement du bras droit. Le membre inférieur conserva toujours son intégrité d'action. A partir de cette époque, le malade prit 4 cuillerées d'iodure de potassium par jour.

Il ne cessa pas d'avoir des céphalées fréquentes, de l'insomnie, et sa femme remarqua qu'il avait souvent l'air maladif.

Le 2 juillet 1889, il eut une très violente céphalalgie et le lendemain au réveil il se sentit très mal à l'aise. Il voulut cependant aller à son bureau, il eut la plus grande peine à y parvenir, et en y arrivant à 9 heures et demie, il tomba sur son fauteuil avec une perte absolue de la parole et une paralysie marquée du bras droit. On le reconduisit chez lui vers midi. Il put alors recommencer à parler, car, voyant la table mise, il demanda à manger. La parole demeura embarrassée pendant quelques heures. Il ne trouvait pas ses mots et il les employait les uns pour les autres. Le bras droit était paralysé, il avait aussi de l'hémiplégie faciale droite, car sa face était « toute tirée à gauche ». A la fin de la journée ces phénomènes aphasiques et paralytiques avaient disparu. M. le professeur Fournier le vit à ce moment; il ordonna 4 grammes d'iodure de potassium par jour et des frictions mercurielles. P... cessa alors toute occupation durant cinq mois. Son état général était très satisfaisant, mais il ne pouvait fixer son attention d'une manière suffisante pour faire un travail intellectuel soutenu. La simple lecture du journal le fatiguait vite.

Le 1er novembre 1889, il reprit son service. Sa mémoire était restée très défectueuse. Il oubliait les affaires à traiter; il ne se souvenait bien que des faits anciens ou de choses très habituelles. Il ne fit jamais aucune extravagance, mais son service était notoirement insuffisant. Au bout de trois mois, il dut prendre un congé.

A partir de février 1890, le malade s'adressa à divers médecins et cessa de suivre régulièrement le traitement spécifique.

Le 20 mai 1890 (huitième année de la syphilis), malgré un certain malaise, il put venir des Batignolles à la Salpêtrière à pied. A 10 heures du matin, pendant l'examen même, ce malaise s'accrut. Le malade, très pâle, avait des étourdissements fréquents, des nausées continuelles, qui à 11 heures amenèrent des vomissements. Il rendit des matières aqueuses mêlées à du chocolat pris le matin. Le pouls était très déprimé, les battements du cœur accélérés, faibles et irréguliers. A 1 heure du soir, après un hoquet pénible, la parole cessa complètement et le bras droit parut s'engourdir. On dut le transporter dans une salle de l'hôpital. Toujours très pâle, la face couverte de sueur, le malade ne pouvait émettre aucun son; il ne pouvait même tirer la langue hors des arcades dentaires. Il semblait cependant avoir conservé l'intelligence : il répondait par un signe de tête aux questions posées, se préoccupait de ce qui se passait autour de lui, et comme on cherchait à voir si son bras droit se paralysait, il le remuait, faisait des signes de remerciement et avait encore assez de force pour serrer la main avec une certaine énergie. Toutefois les mouvements du bras droit paraissaient un peu raides. Vers 2 heures, il fut pris de refroidissement et de frissons. Il était extrêmement pâle. Il avait sa lucidité d'esprit et l'aspect de ces malades

qui vont mourir dans le collapsus du fait d'une forte hémorrhagie interne. Vers 5 heures, le râle trachéal s'établit et il perdit peu à peu connaissance. Le lendemain, à 8 heures du matin, il mourut.

Autopsie. — Sur la table externe du pariétal gauche, vers l'angle antéro-interne, il existe une dépression peu profonde, ovalaire, de 38 millimètres de long sur 12 millimètres de large. La table interne de l'os ne porte ni exostose, ni la moindre trace de la dépression extérieure. Sur les méninges, sur la convexité des circonvolutions l'examen est absolument négatif.

A la partie moyenne du raphé sagittal sont des amas de granulations de Pacchioni. L'arachnoïde et la pie-mère semblent par endroits un peu œdématiées. La décortication se fait avec une grande facilité.

Les circonvolutions de la face convexe sont normales des deux côtés.

Hémisphère droit. — Sur la circonvolution frontale interne, à un centimètre en avant du lobule paracentral, se trouve une petite lacune à parois brunes, ocreuses, de la dimension d'une lentille.

Hémisphère gauche. — Sur la coupe de Flechsig, on voit une cavité siégeant dans la couche optique, dont la moitié antérieure est détruite. Ce kyste à parois ocreuses intéresse à peine la capsule interne.

Sur la même coupe, on remarque une petite lacune des dimensions d'un petit pois, située dans le pied de la troisième circonvolution frontale.

Il y a des granulations de Joirre très nombreuses sur l'épendyme du troisième ventricule, et particulièrement confluentes sur le plancher du quatrième ventricule.

Pas de lésions cérébelleuses.

Les artères de la base du cerveau présentent par places des épaississements notables, principalement sur le trajet de l'artère sylvienne gauche et des deux cérébrales postérieures.

Le tronc basilaire légèrement renflé présente au niveau de la protubérance une zone blanc mat, se prolongeant jusque sur l'artère cérébelleuse moyenne droite. En ouvrant l'artère basilaire, on la trouve oblitérée par un caillot ancien, long de 15 millimètres environ. Ce caillot, du côté de son extrémité vertébrale, est prolongé par une coagulation franchement cruorique. Il est blanc grisâtre dans sa partie supérieure, et vient se terminer à la naissance de l'artère cérébelleuse moyenne droite. Sur l'éperon de celle-ci sont des concrétions dures, anciennes, recouvertes de caillots récents.

La petite artère médiane protubérantielle qui prend naissance au niveau de la partie supérieure du caillot est complètement oblitérée.

La moitié gauche du pont de Varole est un peu affaissée. Elle est manifestement atrophiée et de consistance plus molle que la moitié droite. Sur une coupe, on voit une grande tache pourprée occupant la plus grande partie de la moitié gauche et empiétant un peu sur la droite.

La moelle au simple examen ne présente rien à noter.

Les reins sont sains; le foie est un peu gras, son tissu est très friable. Il n'y a pas traces de gommes syphilitiques.

Le cœur est très flasque. Les parois ventriculaires gauches sont amincies. Elles ont une légère teinte jaunâtre. Les valvules sigmoïdes de l'aorte portent quelques petits points jaunâtres. L'aorte est parsemée çà et là d'îlots irréguliers. Quelques-uns sont très durs, cassants, disposés linéairement. Ils sont en général peu confluents et de petites dimensions. Ces îlots se rencontrent aussi, mais assez rares dans les vaisseaux brachio-céphaliques.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

Tronc basilaire. — L'artère basilaire, coupée à 2 centimètres de l'oblitération du côté des artères vertébrales, présente un léger épaississement de l'endartère irrégulièrement réparti sur les divers points de sa circonférence. Les autres tuniques sont normales.

Entre la bifurcation des cérébrales postérieures et le caillot, l'endartère a deux fois environ l'épaisseur des deux autres tuniques réunies. En certains points la tunique musculaire est réduite à une bande très mince.

Les artères cérébrales postérieures, près de leur bifurcation, ne présentent qu'un très léger degré d'endartérite.

L'artère cérébelleuse moyenne oblitérée, coupée à plus de 2 centimètres de son origine, porte dans sa membrane interne de nombreux noyaux en voie de prolifération. Son calibre à ce niveau est parfaitement perméable.

Au niveau du tronçon oblitéré, l'artère basilaire a subi des modifications plus profondes.

La tunique externe est épaissie; les fibres celluleuses se sont multipliées et condensées au point de former un véritable tissu fibreux. La tunique moyenne est devenue jaunâtre et granuleuse par endroits. L'endartère est assez épaissie pour diminuer notablement la lumière du vaisseau. L'espace vide qu'elle laisse est entièrement comblé par les couches fibrineuses et les amas de pigments sanguins ou de globules qui forment le thrombus. En un point l'endartère s'est détachée de la lame élastique interne, et dans l'intervalle qui sépare ces deux couches on observe des globules rouges. L'épaississement de l'endartère est en ce point très irrégulier; il est dix fois plus considérable à l'une des extrémités diamétrales du vaisseau qu'à l'autre.

L'artère cérébelleuse oblitérée est lésée de la même façon. L'épaississement très considérable de l'endartère se continue avec celui du tronc basilaire et la lumière du vaisseau est comblée par des caillots anciens et récents.

Dans la tunique moyenne de cette artère, on remarque en un point un amas de petites cellules, très colorées, pressées les unes contre les autres et formant une masse ovalaire. En suivant sur les coupes l'état

de cette masse cellulaire, on relève les détails suivants. Près de l'origine du vaisseau, le nodule, plus voisin de la tunique externe, est nettement séparé de l'endartère épaissie par la lame élastique interne. Puis, il se rapproche de la lame élastique, et celle-ci devient plus fine et semble plus friable. Enfin, le nodule disparaît de la tunique moyenne, mais au point correspondant, l'endartère extrêmement épaisse produit une sorte de bourgeon dans la lumière du vaisseau. Ce bourgeon comprend trois zones : 1° la plus profonde, contiguë à la lame élastique, est formée de noyaux embryonnaires; 2° la zone moyenne, en voie de désintégration, est représentée par un réticulum très ténu, où se voient encore quelques cellules fusiformes; elle correspond à une véritable ulcération de l'endartère; 3° la zone interne, qui correspond à la lumière du vaisseau, est constituée par les couches et globules du caillot.

Axe cérébro-spinal. — Protubérance annulaire. — Les coupes passent au niveau de la partie moyenne, au point où siégeait la tache relevée à l'autopsie.

La zone rouge, festonnée, visible sur la pièce fraîche, a disparu après le séjour dans le liquide de Müller, mais on en retrouve la trace dans une congestion vasculaire assez accusée. Les vaisseaux sont remplis de globules; en certains points, il y a même de petites hémorrhagies péri-vasculaires.

Dans les faisceaux nerveux qui occupent tout le champ antérieur de la coupe, on remarque des tubes nerveux hypertrophiés. Le nombre des faisceaux atteints est limité, et la lésion prédomine manifestement sur la moitié gauche de la protubérance.

L'examen avec les objectifs 4 et 9 Verick montre les points suivants : dans les faisceaux atteints les cylindres d'axe ont un volume plus ou moins considérable, leur diamètre est jusqu'à 10 et 12 fois plus grand que normalement. Parmi les cylindres d'axe hypertrophiés, les uns ont une gaine myélinique proportionnée, les autres restreinte. Sur les plus volumineux, elle est absente. Dans ce dernier cas, le cylindre d'axe a une coloration plus pâle et un aspect légèrement vitreux. En ces points, le feutrage névroglique est plus dense.

Au niveau du pédoncule cérébral, on compte encore en dedans du locus niger quelques cylindres d'axe assez volumineux, mais ils ont une gaine bien marquée et bien proportionnée.

Diverses coupes faites au niveau de la couronne rayonnante et des circonvolutions n'ont rien présenté d'anormal.

En descendant vers le bulbe, la lésion a disparu sur les coupes passant par la jonction bulbo-protubérantielle.

Bulbe. — L'épendyme du 4e ventricule porte des granulations qui font un relief très saillant et sont histologiquement constituées par des cellules fusiformes, nucléées, imbriquées les unes sur les autres. Elles finissent par invaginer des surfaces épithéliales et par former entre elles et la substance bulbaire des sortes de tubes tapissés d'épithélium.

Les cellules des noyaux de l'hypoglosse et du pneumogastrique sont bien formées et saines.

Moelle. — On ne trouve aucune lésion de la moelle aux diverses régions.

Cependant les artères, sur toute la longueur de la moelle, ont leurs parois épaissies. Les veines sont toutes dilatées et remplies de globules sanguins.

En résumé, cet homme, dans de bonnes conditions de résistance, devient syphilitique. La maladie affecte une malignité particulière. Malgré le soin extrême avec lequel le traitement a été institué et suivi, des accidents mortels sont survenus. A l'autopsie, on trouve diverses lésions du système circulatoire parmi lesquelles nous allons examiner tout d'abord l'oblitération vasculaire principale.

Les lésions artérielles sont loin d'être un fait rare dans la syphilis tertiaire; cependant, dans bien des cas on est embarrassé pour savoir si les lésions doivent être mises sur le compte de l'athérome ou bien de la syphilis. Ici, l'âge du malade, en éloignant l'idée d'athérome, rend plus facile l'interprétation des lésions artérielles. On n'a pas davantage à songer aux lésions vasculaires consécutives aux maladies infectieuses, aiguës, non plus qu'aux intoxications chroniques et en particulier à l'alcoolisme.

On se trouve donc uniquement en présence de la syphilis. C'est elle qui a produit l'endartérite, c'est elle qui a fait les lésions inflammatoires localisées, limitées, qui du reste se présentent avec les caractères généraux et habituels des lésions gommeuses.

Dans ce cas, c'est l'artère basilaire qui offre le maximum des lésions. C'est une chose assez commune dans la syphilis, et les faits relatés par les auteurs en font foi. M. Fournier[1], dans son livre sur *la Syphilis du cerveau*, en cite plusieurs exemples. Rabot[2], dans sa thèse, rapporte un cas de MM. Charcot et Pitres où la basilaire et les artérioles issues de ce tronc

1. Fournier, *la Syphilis du cerveau*. Paris, 1879.
2. Rabot, *Contribution à l'étude des lésions syphilitiques des artères cérébrales*. Paris, 1875.

étaient atteintes. Greiff[1], Senator[2], Rosenthal[3], Mayet[4], et d'autres observateurs en ont publié des observations. En quoi consiste la nature intime de cette lésion? Les auteurs ne sont pas d'accord sur co point. M. Thibierge, dans une revue générale parue dans la *Gazette des hôpitaux* le 26 janvier 1889 a fait l'historique de ces débats. Heubner, qui en 1874 a décrit le premier l'histologie de l'artérite syphilitique, dit que la lésion débute sous l'endothélium entre celui-ci et la membrane fenêtrée. Lancereaux et Baumgarten veulent que ce début soit toujours dans la tunique externe, que ce soit de la périartérite et non de l'endartérite.

Suivant les auteurs, la lésion peut donc débuter, soit à la périphérie du vaisseau, soit dans la membrane interne. Notre cas vient appuyer l'opinion d'Heubner, car c'est bien dans la membrane interne que se trouve le maximum de la lésion.

Celle-ci a envoyé un prolongement dans la tunique moyenne, mais sans atteindre la tunique externe qui est loin d'être lésée au même degré. Par conséquent, à côté de la péri-artérite qui, d'après certains auteurs, serait la forme la plus fréquente des manifestations vasculaires de la syphilis, il faut, en tous cas, conserver une place pour l'endartérite, telle qu'elle a été décrite par Heubner.

Cette endartérite présente des particularités intéressantes et qui montrent que l'oblitération de la basilaire peut se faire dans ces cas par un mécanisme différent du rétrécissement progressif et exagéré de l'artère. En effet, dans cette observation, le calibre du vaisseau était encore suffisant pour qu'il ne soit pas possible d'expliquer la thrombose par le ralentissement du cours du sang. Le mécanisme est certainement tout différent.

Si l'on examine une série de coupes transversales faites sur

1. F. Greiff, *Syphilis de la moelle* (*Arch. f. Psych. und Nervenk.*, XII. 3).
2. H. Senator, *Contribution au diagnostic des affections en foyer de la protubérance et de la moelle allongée* (*Arch. f. Psych.* XIV, 3).
3. Rosenthal, *Foyers de ramollissement multiples causés par la syphilis* (*Centralblatt f. nervenk.*, 1885).
4. Mayet, *Note sur un cas d'oblitération de la basilaire, etc.* (*Lyon médical*, 1884).

l'artère oblitérée, on voit que la lésion n'est pas uniforme. Par places, il y a des sortes de foyers où les éléments cellulaires sont plus nombreux, plus pressés les uns contre les autres. On dirait qu'au milieu d'un foyer d'inflammation subaiguë, il s'est formé de petits foyers secondaires d'une inflammation plus intense. En plusieurs points, au voisinage de ces petits foyers, la membrane élastique s'est déformée et fait une saillie en dehors. Enfin, dans un endroit précis, elle a livré passage aux éléments qui constituent un de ces foyers. Ceux-ci ont fait irruption dans la membrane moyenne où ils apparaissent alors sous la forme d'un îlot nettement limité donnant tout à fait l'idée d'une gomme. Du reste, les petits foyers dont nous venons de parler éveillent, eux aussi, l'idée de gomme. Et ce qui vient à l'appui de cette façon de voir, c'est ce qui est advenu pour le foyer principal. En même temps qu'il détruisait la lame élastique interne et envahissait la couche musculaire, il faisait saillie dans la lumière du vaisseau. Il semble alors s'être ulcéré comme aurait fait une gomme s'ouvrant à la surface de la peau. A ce niveau, le sang coagulé se mélange sur les coupes aux éléments désagrégés du foyer ulcéré, ce qui nous porte à croire que c'est l'ulcération de ce foyer qui a été le point de départ de la coagulation et a eu comme conséquence l'oblitération du tronc basilaire.

Il était à prévoir que les altérations syphilitiques des artères cérébrales ne donnent pas lieu seulement à des oblitérations. Nous avons vu que, pendant qu'Heubner tendait à faire de l'artérite syphilitique une endartérite, Lancereaux et Baumgarten en faisaient de la périartérite. Or on sait, d'après les recherches de MM. Charcot et Bouchard, que c'est surtout cette dernière lésion qui préside à la formation des anévrysmes miliaires et à la production des hémorrhagies cérébrales. Mais, d'autre part, il ne suffit pas qu'une hémorrhagie cérébrale survienne chez un syphilitique pour qu'on soit en droit de la mettre sur le compte de la syphilis. C'est ce qui explique la réserve de M. Fournier en parlant de ces faits. « Peut-être, dit-il dans la *Syphilis du cerveau,* ces lésions artérielles de la syphilis cérébrale servent-elles d'origine à des dilatations anévrysmales, à des hémorrhagies cérébrales ou méningées.

Quelques faits publiés déjà et plusieurs de mes observations personnelles semblent déposer en ce sens. Cela toutefois n'existe encore dans la science qu'à l'état d'hypothèse. » Les faits auxquels fait allusion M. Fournier sont deux observations, l'une de Blachez, l'autre de Russell, qui ont trait toutes deux à des anévrysmes du tronc basilaire.

Si nous considérons que dans notre cas il s'agit d'un sujet âgé de 40 ans, sans prédisposition héréditaire, sans alcoolisme, sans cause d'artérite infectieuse autre que la syphilis, et que cet homme avait dans la couche optique un ancien foyer ocreux, trace d'une hémorrhagie cérébrale antérieure, nous sommes contraints de rapporter cette hémorrhagie à des lésions artérielles d'origine syphilitique.

Nous ne dirons que quelques mots de la lésion des tubes nerveux que nous avons rencontrée sur les coupes de la protubérance. Il s'agit de l'hypertrophie des cylindres d'axe, lésion décrite depuis longtemps par Charcot et que l'un de nous a reproduite pour la première fois expérimentalement, il y a une vingtaine d'années. Attribuée autrefois à l'inflammation, cette lésion, aujourd'hui mieux connue. est regardée comme une altération d'ordre dégénératif, se rencontrant de préférence dans les points où il y a eu un trouble circulatoire ayant produit de l'œdème. Ce sont bien là les conditions qui existaient dans le bulbe par suite de l'oblitération de la basilaire et d'une au moins des artères protubérantielles. Ces lésions que le microscope a montrées dans la protubérance peuvent être considérées comme le premier stade des foyers nécrobiotiques qui auraient pu se former si le malade avait vécu plus longtemps.

Pour terminer, nous signalerons la gravité que revêt fréquemment la syphilis dans le cas où le chancre a un siège anormal. Tout dernièrement, M. le professeur Fournier insistait sur ce point dans une leçon spécialement consacrée à ce sujet. Notre malade eut son chancre au médius de la main droite. Il était d'une bonne constitution, ne présentait pas de tare héréditaire ou acquise, était sobre, menait une existence aisée et régulière; il n'était âgé que de 33 ans lorsqu'il contracta la syphilis; le traitement fut fait dans des conditions exception-

nelles, institué par M. Fournier, suivi ponctuellement pendant six ans, et malgré cela on voit survenir une hémorrhagie cérébrale, plusieurs petits foyers de moindre importance, enfin cette oblitération de l'artère basilaire qui entraîna la mort. C'est là une des observations les plus probantes à l'appui de cette opinion émise par les syphiliographes qu'il est des syphilis malignes qui défient le traitement le plus énergique et le mieux approprié.

REVUE GÉNÉRALE

DES
MOISISSURES PARASITAIRES DE L'HOMME
ET DES ANIMAUX SUPÉRIEURS

Par M. **William DUBREUILH**

Agrégé à la Faculté de médecine de Bordeaux.

L'étude des maladies parasitaires de l'homme et des animaux est assurément fort récente, au moins pour les parasites de très petit volume comme les schizomycètes dont l'observation n'est devenue possible que grâce aux perfectionnements modernes des microscopes et de la technique histologique, En revanche, l'histoire des parasites, prise dans son sens le plus large, remonte fort loin, et l'on peut remarquer que l'ordre de la découverte des différents groupes de parasites est à peu près calqué sur l'ordre de volume décroissant. Il en est ainsi pour les parasites animaux depuis les tænias jusqu'aux psorospermies et aux hématozoaires dont la découverte date d'hier; il en est de même pour les parasites végétaux. Les premiers végétaux parasites qui aient été reconnus sont donc les moisissures.

Les moisissures parasitaires, en effet, sont, dans certains cas, reconnaissables à l'œil nu. Elles se présentent avec le même aspect que sur une croûte de pain moisi ou sur un pot de confiture. C'est dans ces conditions qu'en 1815 elles ont été observées pour la première fois par A. C. Mayer dans les bronches et les sacs aériens d'un geai. Cette mycose des voies aériennes des oiseaux qui paraît assez fréquente a été depuis observée assez souvent chez un grand nombre d'espèces, et l'on a constaté qu'il peut en résulter une maladie mortelle et même des épizooties. Parmi les travaux de cette première période nous citerons surtout l'observation de Robin sur un cas de mycose aspergillienne chez un faisan.

La première observation relative à un mammifère est de Rousseau et Serrurier, en 1841 : il s'agit de moisissures développées dans le poumon d'une biche, et dès l'année suivante Rayer trouva des moisissures sur la plèvre d'un phtisique atteint de pneumothorax. Pendant les années qui suivent, divers auteurs publient quelques cas généralement assez mal décrits, mais c'est surtout à partir du mémoire de Virchow en 1856 que l'on trouve des observations complètes et bien étudiées de mycose broncho-pulmonaire chez l'homme et les animaux mammifères.

On peut considérer comme une troisième période, ou plutôt comme un troisième pas en avant dans l'étude de la question qui nous occupe, la communication de Robert Wreden, de Saint-Pétersbourg, au congrès international des sciences médicales de Paris en 1867. Après avoir rappelé quatre observations antérieures, il rapporte plusieurs cas où le développement de moisissures dans le conduit auditif externe et sur la membrane du tympan a déterminé une maladie qu'il appelle la myringomycose. Il la considère comme assez fréquente, ce qui a été confirmé par un grand nombre de travaux ultérieurs qui se poursuivent encore.

En 1870, Grohe et son élève Block, appliquant la méthode expérimentale à l'étude des moisissures, injectent des spores dans les veines ou dans les cavités séreuses des animaux et déterminent ainsi une maladie mortelle caractérisée par la germination des spores dans l'organisme et le développement dans les viscères et surtout dans les reins d'une foule de colonies mycotiques. Les résultats différents obtenus par Grawitz en 1877 et 1880, les expériences de contrôle de Kaufmann de Lyon, de Koch, de Gaffky, etc., ont conduit aux expériences de Lichtheim, de Berne, en 1882, qui a mis tout le monde d'accord en montrant que les contradictions tenaient à des erreurs de détermination botanique des moisissures employées. Depuis lors, un bon nombre d'espèces de moisissures appartenant toutes aux genres aspergillus et mucor ont été étudiées au point de vue de leur virulence pour les animaux et l'on a déterminé botaniquement, d'une façon beaucoup plus exacte par l'examen microscopique et les cultures, les moisissures trouvées dans l'appareil broncho-pulmonaire de l'homme et des animaux ou dans l'oreille de l'homme.

Nous suivrons dans l'étude des moisissures pathogènes la division qui nous est indiquée par le développement historique de la question : 1° les mycoses chez les oiseaux ; 2° les mycoses broncho-pulmonaires et viscérales, chez les mammifères ; 3° l'otomycose, qui par sa fréquence et sa localisation spéciale mérite de former un chapitre à part ; 4° les mycoses expérimentales.

I

MYCOSE DES VOIES AÉRIENNES CHEZ LES OISEAUX

La première observation de moisissures dans les voies aériennes des oiseaux est de A.-C. Mayer (1), qui a vu des moisissures dans les bronches et les sacs aériens d'un geai. La moisissure, qui ressemblait à celle du pain, s'étendait dans le sac abdominal droit, et formait dans les bronches une plaque brune lardacée qui les suivait dans leurs ramifications. De plus, les poumons, surtout dans leur partie supérieure, étaient transformés en une masse ayant la dureté et la couleur du foie quoique l'aspect celluleux fût le même que dans les parties saines. Les moisissures croissaient aussi sur ces parties qui présentaient çà et là quelques petites masses crétacées (Robin, p. 530). Jäger (1816) (2) a vu des moisissures vertes dans les voies aériennes d'un cygne. Heusinger (3) (1826) a vu les moisissures s'étendre jusque dans la cavité des os longs chez une cigogne. Theile (4) (1827) a vu chez un corbeau des lésions tuberculeuses des poumons qui présentaient aussi des places pourvues de moisissures très rapprochées les unes des autres et de couleur verte. Owen (1833) (5) cite des moisissures vertes dans les cavernes pulmonaires et les petites bronches d'un flamant. Eudes Deslongchamps (7) en 1841 donne la première bonne description.

Il s'agissait d'un canard eider qui mourut de langueur après six mois passés dans une basse-cour. Les sacs aériens étaient tapissés de moisissures jusque dans l'abdomen, dans les os du bassin et des membres supérieurs, on en trouvait également dans les bronches. Elles reposaient sur une fausse membrane lardacée médiocrement adhérente à la paroi et d'autant plus épaisse que la moisissure était plus ancienne, ce qu'indiquait la fructification vert sale. La description du champignon montre qu'il s'agit d'un aspergillus que Robin rapproche de l'Asp. glaucus, mais nous verrons plus tard que ce cas, comme les précédents et comme la plupart des suivants, doit probablement être attribué à l'Aspergillus fumigatus.

Rousseau et Serrurier (1841) (6) ont trouvé une moisissure verdâtre sur une perruche morte de phtisie laryngée et pulmonaire ; ils disent que les poules et les pigeons en sont souvent atteints.

J. Müller et Retzius (1842) (9) ont trouvé des moisissures verdâtres dans les bronches et les sacs aériens d'un strix nyctea et d'un faucon. Ces moisissures, au moins dans le second cas, étaient des aspergillus et reposaient sur des plaques arrondies, plus ou moins confluentes, saillantes, dures et lardacées, que les auteurs considèrent comme un champignon du genre Peziza sur lequel se seraient développées les moisissures. Robin combat cette manière de voir et montre que la plaque saillante appartient à l'aspergillus lui-même.

Rayer et Montagne (8) ont trouvé à l'ouverture d'un bouvreuil les poumons tuberculeux et les sacs aériens infiltrés de matière tuberculeuse en même temps qu'ils étaient envahis par une moisissure non déterminable. Cependant, des fragments du tissu placés dans une éprouvette et mis dans un endroitchaud ont au bout de six jours montré des fructifications avec des spores blanches, qui appartenaient à l'Aspergillus candidus Micheli. C'est le seul cas où l'on ait signalé le parasitisme de cette espèce.

Spring (10) a trouvé chez un pluvier un des sacs aériens abdominaux transformé en une tumeur blanchâtre homogène, lardacée, creusée d'une cavité tapissée d'une moisissure verdâtre déterminée, par Spring et par Robin, Aspergillus glaucus.

Nous arrivons enfin au livre de Robin (11) qui marque une étape importante dans l'histoire des mycoses, car, outre la critique des observations antérieures, on y trouve la première observation complètement étudiée. Il s'agissait d'un faisan mort de phtisie et disséqué trois heures après sa mort. Le poumon gauche présentait au sommet une masse blanc jaunâtre et friable, du volume d'un gros pois, ayant l'aspect extérieur d'un tubercule. Une autre masse analogue, du volume d'une petite noix, était située à la base du poumon droit. Les sacs aériens abdominaux étaient tapissés d'une fausse membrane peu résistante, jaunâtre et friable à sa face interne, molle et demi-transparente à sa face adhérente. Sur cette fausse membrane s'élevaient des plaques arrondies, saillantes, de quelques millimètres de diamètre, couvertes d'une moisissure tantôt blanche et formée de filaments stériles, tantôt noire et formée de fructifications. Ces plaques saillantes avaient un peu l'aspect du tubercule, elles contenaient des filaments mycéliens en petit nombre. Robin donne du parasite une description minutieuse et lui donne le nom d'Aspergillus nigrescens. Du reste il ne le considère que comme un parasite accidentel développé sur une production morbide préexistante, la fausse membrane.

D'autres cas ont été publiés depuis, nous ne ferons que les signaler. Ch. Bouchard, d'après Carville (12), aurait observé en 1866 des champignons dans les poumons des perroquets. Hayem (12) a trouvé deux fois chez des canards des lésions pulmonaires ressemblant à celles de la pneumonie caséeuse et contenant des filaments mycéliens. Heusinger (13) a trouvé dans les poumons d'un flamant un champignon qu'il appelle Aspergillus dubius. Fresenius (18) a trouvé chez une outarde une moisissure qu'il a décrite et nommée Aspergillus fumigatus.

La mycose peut se localiser chez les oiseaux dans la bouche. Dieulafoy, Chantemesse et Widal (56) ont observé chez des pigeons des tumeurs du plancher buccal dont le volume variait depuis celui d'un pois jusqu'à celui d'une petite noisette, d'apparence caséeuse et produites par l'Aspergillus fumigatus.

Le siège le plus habituel est certainement l'appareil bronchique avec

les sacs aériens qui lui sont annexés, la mycose y est souvent localisée d'une manière exclusive et on en trouve presque toujours là dans les cas où la maladie est plus généralisée.

La muqueuse des voies aériennes est congestionnée, enflammée, tomenteuse, souvent tapissée d'une fausse membrane exsudative. Sur cette fausse membrane on trouve des placards arrondis, blancs ou jaunâtres, souvent bien limités, saillants surtout au centre qui est comme soulevé; elle est formée d'un feutrage dense de filaments mycéliens souvent difficiles à distinguer, de détritus divers et de spores éparses. Ces placards saillants sont tapissés quelquefois d'un duvet blanc formé de mycélium aérien stérile ou coloré et formé de rameaux fructifères.

Le plus généralement cette moisissure est verdâtre, elle est alors nommée dans les anciennes observations Aspergillus glaucus, mais les travaux récents montrent qu'elle doit être attribuée à l'Asp. fumigatus dont la couleur est peu différente. D'autres fois la moisissure est brun foncé ou noirâtre; il s'agit alors de l'Aspergillus nigrescens comme dans le cas de Robin, dans un cas de Bollinger (15) chez un pigeon, dans le fait de Generali (16) où il existait une épizootie sévissant sur un colombier. La mycose mucorienne paraît beaucoup plus rare que l'aspergillienne; cependant Bollinger (17) aurait observé des cas de mycose chez les oiseaux due au Mucor racemosus et au Mucor conoideus. Schütz (20) et Zürn (14) (cités par Paltauf) ont vu des cas analogues.

Les anciens auteurs et Robin admettaient qu'il ne s'agit là que d'un parasitisme accidentel, du développement de moisissures sur une muqueuse déjà malade. Cependant, outre que leur présence n'est pas sans danger, il semble bien que la mycose peut constituer une maladie par elle-même, peut s'établir sur une muqueuse saine ou en tout cas s'étendre de proche en proche sur des muqueuses et des tissus sains.

La moisissure peut constituer un danger par son volume : chez un cardinal, observé par Bollinger (15), la trachée était presque complètement obstruée. La muqueuse sous-jacente est enflammée et quand la lésion est étendue, cette inflammation, si légère soit-elle, n'est pas indifférente ; enfin la mycose peut s'étendre aux poumons.

On peut remarquer que dans la plupart des observations anciennes il est noté que les oiseaux étaient phtisiques, qu'ils étaient porteurs de cavernes ou de tubercules dans les poumons ou dans les sacs aériens, de tubercules sous-jacents aux moisissures. Or la tuberculose est peu fréquente chez les oiseaux, il est donc assez naturel de penser que ces lésions d'apparence tuberculeuse pourraient bien être liées à la mycose, et cela d'autant plus que le fait est parfaitement établi pour la plupart des observations récentes. Hayem (12) trouve du mycélium chez un canard dans des lésions pulmonaires qu'il compare à de la pneumonie caséeuse. Dans l'épizootie que Generali (16) a observée, les pigeons avaient dans le larynx, les bronches et les sacs aériens, des exsudats formés de

deux couches : une profonde, adhérente, formée de fibrine sans filaments parasitaires; une superficielle, formée de détritus divers, de quelques globules blancs et rouges et de mycélium enchevêtré, et tapissée d'une moisissure noire. Dans les poumons on trouvait des masses d'infiltration compacte, jaune, d'apparence homogène, où l'on ne pouvait plus reconnaître la structure du poumon, mais où le microscope faisait découvrir des filaments mycéliens. Dieulafoy, Chantemesse et Widal ont également trouvé chez les pigeons qu'ils ont étudiés des lésions pulmonaires simulant à s'y méprendre des granulations tuberculeuses et dues à l'Aspergillus fumigatus.

Cette forme pseudo-tuberculeuse est celle sous laquelle la mycose pulmonaire se présente le plus souvent, mais à côté des masses caséeuses ou des nodules miliaires il est quelques cas où l'aspect était notablement différent, où, comme chez le cardinal observé par Bollinger, il y avait dans le poumon des foyers de splénisation brun rouge contenant du mycélium et des spores.

Les premiers auteurs, Spring, Robin entre autres, refusaient aux moisissures tout rôle pathogénique, ils les considéraient comme des saprophytes développées sur une muqueuse malade. Il est possible qu'il en soit ainsi dans un certain nombre de cas, que les moisissures s'installent sur une fausse membrane bronchique comme sur une substance organique en décomposition; mais, à coup sûr, tel n'est pas le fait général. L'expérimentation a montré que le mycélium des moisissures peut se développer aux dépens des tissus vivants. D'autre part, la légère couche liquide qui revêt la muqueuse aérienne des oiseaux suffit à permettre la végétation des moisissures qui, une fois installées, peuvent s'étendre de proche en proche sur les parties saines. Lors même qu'elles ne pénétreraient pas dans le tissu de la muqueuse, ces moisissures n'en constituent pas moins une cause permanente d'irritation, et de plus, par l'accumulation des membranes mycéliennes, elles obstruent la cavité où elles se développent. C'est, comme nous le verrons plus tard, ce qui se passe pour les oreilles. En somme, l'hypothèse qui veut que les moisissures ne se développent que sur une muqueuse malade, est purement gratuite et ne repose sur aucune preuve positive, et l'analogie avec les otomycoses doit faire admettre qu'elles sont de véritables parasites, superficiels à la vérité mais constituant une maladie autonome, ayant sa gravité propre, contagieuse et épizootique, pouvant atteindre des individus sains ou plus probablement des animaux affaiblis. Il est en effet à remarquer que beaucoup d'observations sont relatives à des oiseaux sauvages conservés depuis plus ou moins longtemps dans des cages ou des basses-cours.

Le rôle pathogénique des moisissures est encore bien plus net dans les localisations pulmonaires. Le mycélium n'est plus simplement superficiel, il pénètre le tissu et amène sa destruction, sa fonte caséeuse et même la production de cavernes. Il est vrai que l'envahissement du

tissu pulmonaire n'est peut-être pas primitif. Il est très possible que l'obstruction des bronches ait produit des foyers de broncho-pneumonie qui ont été envahis secondairement par les moisissures.

II

MYCOSES VISCÉRALES DE L'HOMME ET DES ANIMAUX

Les premières observations de mycose chez l'homme ou les mammifères, sont très vagues et écourtées. Elles sont intéressantes à titre de documents historiques, mais on ne peut pas en tirer grand'chose relativement aux caractères mêmes de la maladie. C'est ainsi que Rousseau et Serrurier en 1841 (6) signalent un cas de mycose pulmonaire chez un cerf du Bengale. Bennett (25), en 1842, aurait trouvé des champignons dans les crachats, dans les cavernes et les masses tuberculeuses d'un phtisique; on ne peut rien conclure de cette courte mention citée d'après Virchow. Il en est de même de l'observation de Remak (26) qui aurait trouvé des filaments ramifiés en fourche dans l'expectoration d'un pneumonique. Küchenmeister, en 1855 (29), rapporte un cas observé par Hasse et Welcker d'aspergillus développé dans un cas de cancer du poumon (malgré le nom de mucor donné par l'auteur, il s'agit évidemment d'un aspergillus). Sluyter (27), en 1847, donne une observation bien démonstrative de moisissure, tapissant les parois d'une caverne gangreneuse du poumon. Il appelle le parasite Mucor mucedo, mais sa description et sa planche montrent qu'il s'agit d'un Aspergillus noir. Enfin Virchow, en 1856 (30), publie un mémoire important contenant trois cas très soigneusement observés et décrits de mycose broncho-pulmonaire.

Les localisations diverses des moisissures chez l'homme, les lésions si variées qu'elles accompagnent ou qu'elles provoquent, échappent à une description d'ensemble. Nous passerons donc en revue les divers organes et nous décrirons les lésions des tissus et les moisissures qui y ont été décrites.

Autant la localisation bronchique est de règle dans la mycose des oiseaux, autant elle est peu fréquente chez les mammifères. Il faut évidemment mettre à part le cas de Zürn (14) où, dans la trachée d'une vache trachéotomisée, se trouvaient des amas de spores appartenant au Pleospora herbarum, dont un certain nombre avaient germé. Mais dans un autre cas, le même auteur a trouvé dans la trachée d'une vache une ulcération arrondie tapissée d'Aspergillus fumigatus. Rivolta (32) a trouvé, dans le pharynx d'un cheval, une tumeur dont le contenu purulo-sanguin renfermait de nombreux filaments de mycélium ; il existait également de la pneumonie à droite et des filaments de mycélium dans les vésicules pulmonaires. Schubert (41) a trouvé chez une femme très décrépite des colonies d'Aspergillus fumigatus qui remplissaient les

fosses nasales et le pharynx nasal ; il put enlever mécaniquement les masses parasitaires et empêcher leur reproduction par les douches nasales. Le même auteur (54) a trouvé, dans les fosses nasales d'un malade atteint de coryza chronique, une grosse croûte molle et grisâtre, formée d'un mycélium rameux et de longues conidies falciformes de 2 μ à 2 μ et demi de large sur 8 à 10 et même 12 μ de long. Cohn, qui en fit l'examen microscopique, admit qu'il s'agissait d'un champignon voisin des Isaria, peut-être l'Isaria (Botrytis) Bassiana lui-même, c'est-à-dire le champignon de la muscardine des vers à soie. Dans les milieux liquides, l'Isaria Bassiana produit des conidies falciformes tout à fait identiques. Dans une des observations de Virchow (30), une fille de 16 ans présentait dans les bronches des petites plaques de moisissures en fructification de 2 à 3 millimètres de diamètre. Il n'y avait pas de lésions pulmonaires ; la muqueuse bronchique elle-même n'était pas profondément altérée. Sous les plaques de moisissure et partout ailleurs, elle était parfaitement normale. Le tube digestif présentait des lésions de dysenterie extrêmement étendues, l'intestin grêle était malade sur une hauteur de deux pieds au-dessus de la valvule iléo-cæcale avec prédominance des lésions au niveau des follicules ; le gros intestin était épaissi, d'une couleur bleu noirâtre, couvert de fausses membranes. Les plaques de moisissures des bronches étaient formées de deux couches, l'une profonde, dense, d'apparence homogène et cependant constituée par un réseau serré de mycélium ; l'autre, superficielle, formé d'un réseau mycélien beaucoup plus apparent et portant des filaments conidifères dressés. Le parasite était un aspergillus de couleur brun verdâtre foncée, à spores arrondies ou un peu ovalaires, ayant en moyenne 3 μ de diamètre. Les réceptacles étaient arrondis, couverts dans leur moitié supérieure de stérigmates qui, d'après la figure, paraissent dressés et forment une sorte de pinceau. Virchow le distingue de l'Asp. nigrescens de Robin et ne se prononce pas catégoriquement sur sa détermination. Fresenius considère qu'il s'agit d'Aspergillus fumigatus.

La mycose du poumon est beaucoup plus fréquente que la mycose bronchique, mais elle peut présenter des aspects assez divers.

Dans une première forme il s'agit de cavernes pulmonaires vides dont la paroi est tapissée de moisissures en fructification. A ce type se rattache l'observation de Sluyter (27), une des observations de Virchow (30), peut-être une observation très écourtée de Bennett (25) et le fait de von Dusch et Pagenstecher (33). Dans ce dernier cas il s'agissait d'une femme de 69 ans, dont le poumon droit contenait dans son lobe supérieur une caverne gangreneuse située sous la plèvre. La caverne était en grande partie remplie d'un liquide brun sans odeur, et ne communiquait pas avec les bronches. Sur la voûte de la caverne, dans la partie qui ne touchait pas le liquide, se trouvait un revêtement velouté, gris verdâtre, sec, ayant l'aspect d'une moisissure. L'examen microsco-

pique montra qu'il s'agissait d'un aspergillus que les auteurs ne déterminent pas d'une façon plus précise.

Ces faits de cavernes sous-pleurales vides et tapissées d'un velours de moisissure se rattachent très étroitement à ces faits rapportés par Rayer et Montagne (8) et par Gairdner (28), où les moisissures tapissaient la plèvre chez des malades atteints de pneumothorax. Ils se rattachent d'autre part à un autre groupe de faits où le mycélium infiltre un foyer de nécrose pulmonaire non encore éliminé.

Les deux cas de Boström (48) et dont il présenta des préparations à la Société de médecine de Giessen, sont trop brièvement rapportés, pour qu'on puisse se faire une idée de la nature des lésions. Il en est de même de celui de Hasse et Welcker rapporté par Küchenmeister (29), et de celui de Obraszow et Petroff (55), où l'on trouva des amas de mycelium ramifié dans le poumon d'un homme atteint en même temps d'actinomycose. En revanche, il existe certaines observations très complètes, une de Friedreich (31), une de Cohnheim (34), trois de Fürbringer (35), une de Paltauf (45) et une de Lichtheim (107).

Des trois observations de Virchow (30), il en est une qui se rapporte évidemment à cette forme, mais il est difficile de se faire une idée exacte des lésions, car l'auteur a surtout fait une description d'ensemble des parasites et n'a indiqué les lésions anatomiques que d'une façon sommaire.

Dans le cas de Friedreich, une femme de 46 ans, atteinte de bronchite chronique et de cirrhose hépatique, ayant eu des pneumonies répétées à droite, mourut en asystolie avec de la dilatation du cœur droit et une thrombose du tronc veineux brachio-céphalique droit. Les deux poumons présentaient des lésions de bronchite chronique et de congestion œdémateuse. A la partie postéro-externe du lobe inférieur gauche, on constatait à travers la plèvre des plaques noires correspondant à des cavités du volume d'une noix, à parois irrégulières et déchiquetées, qui contenaient des masses de tissu nécrosé flottant dans un liquide épais, brun noirâtre, sans odeur. Les cavités étaient limitées par une zone de suppuration, puis par une zone d'hépatisation rouge se confondant graduellement avec le tissu sain. L'examen microscopique des débris nécrosés fit voir les éléments du tissu pulmonaire enchevêtrés et pénétrés de mycélium d'où partaient des filaments fertiles portant des réceptacles et des conidies. Les rameaux de l'artère pulmonaire correspondant aux foyers de nécrose étaient obstrués par des caillots dont la structure était semblable à celle des caillots des veines du cou. Les bronches ne contenaient pas de champignons. Les caractères du parasite, dans ce cas, répondaient à la description de Virchow, avec cette particularité que certains filaments mycéliens étaient plus gros et présentaient un renflement en massue au-dessous de chaque cloison.

Le malade de Cohnheim (34) était entré à l'hôpital pour un phlegmon du genou et était mort d'infection purulente. A la base du lobe supé-

rieur du poumon droit, on trouvait sous la plèvre un nodule dur, du volume d'une noisette, gris jaunâtre, veiné et taché de noir (comme d'ailleurs le reste du parenchyme) et présentant un peu l'aspect d'un rayon de miel à petites cellules. A l'examen microscopique du nodule, on trouvait un champignon dont le mycélium remplissait de son feutrage les cloisons alvéolaires très peu épaissies et dont les filaments faisaient saillie des parois vers la cavité de l'alvéole. Les bronches voisines ne contenaient pas de parasites et les vaisseaux étaient normaux. Malgré que Cohnheim parle de sporidies et de filaments fertiles saillants dans les cavités alvéolaires, il ne décrit pas de fructification et la gravure sur bois dans le texte n'en porte aucune trace non plus. Elle représente des filaments ramifiés qui paraissent être un mycélium aérien stérile. Il n'y a donc pas de détermination possible de l'espèce du parasite.

Dans la première observation de Fürbringer (35), il s'agit d'un homme de 38 ans atteint de diabète, dont les urines et l'expectoration contenaient une quantité considérable d'oxalates. A la fin de sa vie il présenta des signes de phtisie, et ses crachats hémorrhagiques contenaient des amas de filaments mycéliens enchevêtrés, des spores et des appareils de fructification ayant tous les caractères des réceptacles conidifères des aspergillus. Il mourut subitement d'accidents apoplectiformes.

A l'autopsie faite par Arnold, peu d'heures après la mort, on trouva des adhérences pleurales des deux sommets. Le sommet gauche contenait une cavité du volume du poing, remplie d'une masse grumeleuse, assez sèche, d'un vert noirâtre, sans odeur; les parties voisines du poumon étaient hépatisées, rouge sombre et infiltrées de pus. Dans le voisinage se trouvaient d'autres cavités plus petites offrant les mêmes caractères; le lobe inférieur contenait des nodules péribronchiques analogues à la grosse masse du lobe supérieur, ainsi que des nodules miliaires durs disséminés partout. Le sommet du poumon droit contenait une masse caséeuse du volume d'une noix; dans le reste de son étendue, les lésions étaient analogues à celles du poumon gauche.

L'examen microscopique extemporané, montra dans le gros noyau du sommet gauche un aspergillus avec du mycélium et des fructifications. A la coupe, on trouvait que la partie centrale du gros noyau du sommet gauche, ainsi que des autres noyaux analogues, était formée d'un grand nombre de petites masses de couleur blanc jaunâtre ou verdâtre, de 3 à 8 millimètres de diamètre, séparées par du tissu nécrosé noir. Ces petites masses étaient fermes, couvertes de sillons et de replis et constituées par une sorte de membrane résistante en forme de sac généralement fermé. Quelquefois cependant, ces sacs étaient plus ou moins ouverts, ou même réduits à un fragment de membrane étalée. A la coupe, on trouvait que la membrane était formée d'un double feuillet. Le feuillet externe de 0,5 à 1 milli-

mètre d'épaisseur, avait un aspect homogène, il était plissé et contourné, bien limité du côté extérieur, qui se séparait facilement du tissu, moins bien limité sur la face interne. Le feuillet interne était plus sombre, brun verdâtre ou même noir, formé de filaments et surtout de fructifications et de spores.

Par l'examen microscopique, on voyait que la zone externe de cette membrane, malgré son aspect homogène, pouvait se dissocier par l'action de la potasse en un feutrage serré de filaments à double contour d'une épaisseur de 1 μ,5 à 2 μ,5. Sa face externe présentait de fins prolongements ramifiés s'enfonçant dans le tissu pulmonaire voisin; celui-ci était complètement nécrosé, mais on y reconnaissait les fibres élastiques de la charpente des alvéoles et des cristaux gras en abondance. La zone interne était formée d'un feutrage de filaments incolores ou brunâtres semé de réceptacles conidifères brun noirâtre. On distinguait mieux les fructifications à la surface intérieure.

Les filaments fructifères avaient parfois jusqu'à 1 millimètre de long; ils se distinguaient des filaments mycéliens par leur diamètre quadruple (8 μ) et par leurs parois plus épaisses. Ils étaient cylindriques, formés d'une seule cellule, sans cloisons ni ramifications, avec un contenu brun plus ou moins granuleux.

Les réceptacles fructifères présentaient toutes les variétés de volume, depuis un renflement à peine appréciable jusqu'à une tête de 20 à 50 μ de diamètre, pouvant atteindre 100 μ avec les stérigmates. Les réceptacles étaient bruns ou noirs, en général d'autant plus foncés que le végétal était plus âgé.

Les conidies sphériques avaient assez régulièrement un volume de 4 μ, étaient brunes, parfois adhérentes, encore en chapelet à l'extrémité des stérigmates, mais généralement formant des amas au voisinage. D'autres conidies, plus volumineuses, à double contour, paraissaient être en voie de germination, car on leur voyait donner naissance à un tube mycélien.

Fürbringer considère son champignon comme identique à l'Aspergillus niger van Tieghem (Eurotium nigrum de Bary).

Chez une femme morte d'asystolie, et donc les poumons étaient criblés d'infarctus, Lichtheim (107) remarqua que l'un d'entre eux, situé dans le lobe supérieur droit, présentait un aspect anormal. Il était bien limité, peu résistant, de couleur brunâtre; il avait l'aspect d'un foyer de gangrène, mais n'en avait pas la fétidité. Les alvéoles étaient tapissés d'un mycélium dont les filaments fructifères faisaient saillie dans la cavité alvéolaire. C'était un aspergillus à capitules bruns, à conidies petites, rondes, lisses, de 3 à 4 μ de diamètre. Les caractères microscopiques de même que les cultures montrèrent qu'il s'agissait de l'Aspergillus fumigatus.

Les cas qu'il nous reste à examiner diffèrent un peu des précédents en ce que la moisissure appartenait au genre mucor.

Le second malade de Fürbringer était un homme de 66 ans, mort d'un cancer de l'estomac généralisé à la peau, à la plèvre, au péricarde, au foie, au mésentère, à l'intestin.

Les poumons étaient emphysémateux, et près du bord antérieur du lobe supérieur du poumon droit, on trouvait sous la plèvre deux plaques grisâtres entourées d'un liséré ecchymotique et correspondant à des noyaux hémorrhagiques du volume d'une noix, où le tissu pulmonaire était dur, infiltré, nécrosé, mais sans odeur fétide. La section montrait qu'il s'agissait d'infarctus bien délimités, dans lesquels l'examen microscopique extemporané montrait un mycélium avec des sporanges caractéristiques du genre mucor. Certains alvéoles ou bronchioles des infarctus étaient remplis d'une masse soyeuse qu'on pouvait en extraire avec des pinces, mais la plupart étaient remplis de sang extravasé.

L'examen microscopique des coupes montrait un mycélium très ramifié et segmenté, infiltrant tout l'infarctus en s'entremêlant avec les fibres élastiques, mais sans jamais présenter l'abondance du mycélium d'aspergillus des cas précédents. Ces filaments incolores, à simple contour, avaient 3 μ de diamètre, et offraient çà et là des renflements sphériques. Dans la paroi des alvéoles vides, les filaments devenaient plus gros et prenaient un double contour, ils pouvaient atteindre alors 15 μ.

Les filaments fructifères ne se trouvaient guère que dans les alvéoles vides, se dirigeant de la paroi vers le centre de la cavité; leur diamètre était très variable, tantôt inférieur, tantôt supérieur à celui du filament mycélien qui leur donnait naissance. Ils se terminaient par des sporanges généralement dépourvus de membrane et de spores, et réduits à la columelle; on pouvait cependant en trouver en voie de développement, petits et remplis de protoplasma granuleux, ou plus grands, mûrs, remplis de spores et entourés d'une membrane à double contour, d'autant plus mince que la maturité était plus avancée. Les sporanges, d'un volume de 10 à 60 μ, étaient gris jaunâtre pâle ou gris noirâtre. Les spores libres étaient généralement sphériques, avec un diamètre de 3 à 4 μ, d'autres plus grosses, ovales, avaient 4 à 5 μ de petit diamètre sur 5 à 7 de grand diamètre.

Fürbringer n'a pu trouver nulle part de zygospores et croit pouvoir rattacher ce champignon au Mucor mucedo de Bary.

Un malade, âgé de 31 ans, était entré à l'hôpital très cachectique, avec des symptômes d'emphysème pulmonaire et d'entérite. Il mourut au bout de quelques jours, et à l'autopsie, outre des lésions de gastro-entérite chronique, et des poumons emphysémateux, on trouva dans le sommet, de chaque côté, un infarctus du volume d'une noix. Ces infarctus étaient gris jaunâtre, à moitié liquéfiés, mais sans odeur fétide. Derrière un d'entre eux, dans le sommet gauche, se trouvait un nodule analogue, plus petit, qui seul contenait du mycélium, non dans

la partie centrale nécrosée, mais seulement dans la zone infiltrée et hépatisée qui l'entourait. Le champignon offrait du reste exactement les mêmes caractères que dans l'observation précédente, sauf que les sporanges étaient généralement plus jeunes.

Malgré les différences d'aspect macroscopique des lésions, malgré les différences dans l'espèce du végétal parasitaire, toutes ces observations de mycose pulmonaire chez l'homme sont absolument comparables. Dans toutes, il s'agit d'un foyer de nécrose du poumon plus ou moins ancien, dans lequel la mycose paraît être un phénomène surajouté. Rien ne prouve que la moisissure soit la cause des lésions, tout au contraire semble prouver que la nécrose du tissu a précédé l'envahissement parasitaire, nous devrions plutôt dire saprophytique, et cela est vrai même du cas de Cohnheim, quoique cet auteur admette que la lésion est due au champignon, et qu'il compare son observation au cas de mycose bronchique de Virchow.

Virchow, à propos de ses trois cas, remarque que dans chacun il y avait un certain nombre de foyers nécrotiques absolument semblables aux autres mais ne contenant pas de champignons. Dans la dernière observation de Fürbringer, les deux principaux foyers de nécrose ne contenaient pas de mycélium, ce n'est que dans un troisième plus petit qu'on en trouvait. Il en est de même dans le cas de Lichtheim.

Dans la plupart des cas les foyers de nécrose étaient sous-pleuraux et offraient tous les caractères des infarctus hémorrhagiques; leur nature embolique est même péremptoirement démontrée dans l'observation de Friedreich.

On peut cependant admettre avec Virchow que le saprophyte, après s'être installé dans le poumon à la faveur de la mort préalable du tissu, s'étend pour son propre compte dans les tissus sains du voisinage en enfonçant son mycélium dans la zone périphérique enflammée et hépatisée. Il peut ainsi produire l'extension d'une lésion dont il n'a pas déterminé la naissance.

Il est enfin à noter que dans aucun cas la gangrène n'était fétide, tous les auteurs remarquent que l'odeur était nulle. Fürbringer, que cette particularité avait vivement frappé, y voit, non pas un effet de la mycose mais une cause. Il admet un antagonisme absolu entre les organismes de la putréfaction et les moisissures. En abandonnant des tissus ou des liquides animaux à l'air, il a constaté que tant qu'il existait de la putréfaction il n'y avait pas de moisissures et que celles-ci n'apparaissaient que lorsque le processus de putréfaction étant achevé, toute odeur fétide avait disparu. Il semble même que les moisissures peuvent empêcher la putréfaction. Lichtheim (107) a mis en chambre humide à 37° des morceaux de tissu animal infesté de moisissures (fragments de reins mycotiques), ils se couvraient rapidement d'un tapis de moisissures en fructification et ne se putréfiaient pas, tandis que, dans les mêmes conditions, des fragments de reins non mycotiques étaient bientôt putréfiés.

A côté de de cette mycose saprophytique des poumons, il y a des cas où la moisissure est bien la cause de la maladie. Le végétal forme des colonies dans les tissus sains et s'y développe en véritable parasite; la possibilité même en est démontrée par les expériences dont nous parlerons ultérieurement, mais le mécanisme précis de l'ensemencement dans les faits de mycose accidentelle de l'homme et des animaux n'est pas très bien élucidée. Il est à remarquer du reste, ce qui vient à l'appui de la distinction que nous établissons entre la mycose saprophytique et la mycose parasitaire, que dans les faits de ce dernier groupe les lésions mycotiques ne sont pas limitées exclusivement au poumon et peuvent atteindre d'autres viscères. Ils sont du reste peu nombreux.

Dans l'observation de P. Martin (43), un cheval de 4 ans avait été abattu parce qu'il maigrissait et ne mangeait pas depuis plusieurs mois. La partie inférieure des deux poumons était hépatisée et recouverte d'une plèvre épaisse. On y trouvait disséminées des nodosités du volume d'un pois contenant du pus, entourées d'une épaisse membrane conjonctive et communiquant souvent avec les bronches qui étaient enflammées. Des nodosités plus volumineuses existaient dans le foie, les unes et les autres contenaient des filaments mycéliens de 0 μ, 5 à 3 μ d'épaisseur sur 15 à 30 μ de long. D'autres filaments plus gros, de 6 μ de diamètre, avaient jusqu'à 90 μ de long. La nature de ces filaments ne fut pas déterminée de façon plus précise.

G. Rœckl (42) a vu chez une vache des nodosités du volume d'un grain de chènevis répandues dans toute l'étendue des poumons, et répondant à des alvéoles pulmonaires. Leur centre était formé par un mycélium dont les filaments prenaient à la périphérie une disposition radiée. Par leurs dimensions ils paraissaient se rapprocher de l'Aspergillus fumigatus, mais il n'y a pas de détermination plus précise, de sorte que, pas plus dans ce cas que dans le précédent, on ne peut avoir la certitude qu'il s'agissait de moisissures. P. Piana (49), d'après Neumann à qui nous empruntons ces renseignements, aurait observé un cas analogue, également chez une vache.

L'observation la plus importante et la plus démonstrative est celle de Paltauf (45).

Le malade était un homme de 52 ans, qui depuis plusieurs années souffrait de l'estomac et depuis une semaine vomissait presque tous ses aliments. A son entrée on trouve des symptômes de bronchite généralisée, les bruits du cœur sont faibles mais sans altération, épigastre douloureux à la pression, foie augmenté de volume. Dans les jours suivants la fièvre s'allume, le foie augmente encore de volume, il survient de l'ictère, de la diarrhée, du ballonnement, de la tuméfaction de la rate, et un état typhoïde très accusé. Le malade meurt dans le coma neuf jours après son entrée à l'hôpital.

A l'autopsie, qui est rapportée en grands détails par Paltauf, on trouva

dans le cerveau deux foyers dont le plus grand avait un centimètre de diamètre, formés d'un tissu jaune brun, mou et friable, de forme irrégulière et déchiquetée, autour desquels la substance cérébrale était infiltrée. Dans chacun des hémisphères du cervelet se trouvait un foyer analogue ayant à peu près 1 centimètre de diamètre. Dans les poumons fortement congestionnés on trouvait vingt-cinq ou trente nodules de 1 à 1cm,5, durs et compacts. Leur partie centrale, d'un jaune grisâtre ou rougeâtre, était sèche, d'apparence granuleuse; ils étaient entourés d'une zone rouge sombre congestionnée et infiltrée, bien limitée du côté du tissu pulmonaire sain. Les bronches étaient enflammées, remplies de mucus sanguinolent.

La muqueuse du pharynx à droite du larynx était soulevée, épaissie et tendue; elle était dure, et présentait une couleur jaune clair. A l'incision, le tissu sous-muqueux laissait écouler un liquide abondant jaunâtre, d'aspect puriforme. La muqueuse du côté droit du larynx jusqu'à la ligne médiane et en bas jusqu'au cartilage cricoïde présentait les mêmes altérations. Le grand épiploon était tapissé de fausses membranes purulentes qui le faisaient adhérer aux anses intestinales. Dans la partie terminale de l'intestin grêle on trouvait quelques ecchymoses au sommet des valvules conniventes et une douzaine d'ulcérations à direction transversale dont la plus grande avait 4 centimètres de long sur 2 et demi de large. Les bords de ces ulcères étaient taillés à pic, déchiquetés, infiltrés de sang; leur fond était couvert d'une masse grumeleuse colorée par du sang et de la bile; plusieurs ulcérations atteignaient la couche musculaire et quelques-unes atteignaient la séreuse qui était perforée en deux endroits.

La rate était volumineuse, elle avait 13 centim. de long, elle était molle, friable et violet foncé. Le foie était gros, pâle et friable. Reins volumineux, pâles, marbrés de taches blanc jaunâtre.

On trouva des masses de filaments mycéliens dans le pus des abcès du pharynx et du larynx, ainsi que dans les lésions du cerveau, des poumons et de l'intestin.

Les lésions du tissu ont été étudiées sur des coupes durcies à la celloïdine et colorées à l'éosine hématoxylique.

Le centre des nodules pulmonaires, jaunâtre à l'état frais, prenait sur les coupes la couleur rouge de l'éosine et ne contenait pas de noyaux colorables par l'hématoxyline; c'était une masse de cellules dégénérées et de détritus remplissant les alvéoles dont la charpente même était détruite par places, ce qui laissait des cavités analogues à des abcès. Tout autour se trouvait une zone infiltrée contenant beaucoup de leucocytes en dedans et des globules rouges à la périphérie. Toute la partie centrale et nécrosée des nodules était remplie de mycélium enchevêtré mêlé aux détritus, traversant et infiltrant tous les tissus, remplissant l'artériole thrombosée, qui se trouvait au centre de chacun de ces nodules. Le mycélium s'arrêtait à la zone d'infiltration

cellulaire en la pénétrant un peu. Les sporanges se trouvaient surtout au milieu du foyer.

Les foyers miliaires du poumon présentaient au centre un petit amas de mycélium de forme globuleuse situé dans un alvéole, à filaments disposés radialement, ce qui le faisait ressembler beaucoup à un globule d'actinomyces. Ces amas globuleux étaient entourés d'une zone de leucocytes, dont les noyaux étaient encore colorables dans les plus petits nodules et nécrosés dans les plus gros. On pouvait donc y voir le mycélium pénétrer entre les leucocytes vivants. Il n'y avait pas de parasites dans les bronches ni dans le tissu pulmonaire sains.

Les foyers du cerveau étaient tous situés à la limite entre la substance grise et la substance blanche. Ils formaient des cavités remplies d'un pus épais, entourées d'une mince zone hémorrhagique et d'une zone plus large de tissu cérébral œdématié. La partie centrale nécrosée était remplie de mycélium, mais on n'y trouvait pas de sporanges. Au voisinage des plus gros abcès on trouvait un semis de foyers très petits offrant la même structure et souvent réunis au foyer principal par une traînée de leucocytes.

Dans l'intestin les lésions débutaient par un foyer d'infiltration hémorrhagique de la muqueuse contenant des filaments mycéliens. Plus tard le parasite et l'infiltration gagnant en profondeur et en étendue, il se produisait une plaque de nécrose, séparée du tissu sain par une zone hémorrhagique et constituée par le tissu de l'intestin infiltré de leucocytes et rempli de mycélium qui formait encore des amas autour des vaisseaux et dans leur cavité, et suivait la direction des fibres musculaires.

L'examen à l'œil nu ni l'examen microscopique ne pouvaient faire trouver de nodules ni de mycélium dans le foie ou les autres viscères.

Le mycélium consistait en filaments ramifiés avec des cloisons au niveau des ramifications et quelquefois des renflements irréguliers. Leur diamètre variait de 3 μ,5 à 5 μ ; les plus gros se trouvaient dans l'intestin ou dans le poumon. Les organes de fructification étaient rares et difficiles à trouver. C'étaient des corps un peu allongés ou piriformes. de 20 à 43 μ de long sur 14 à 35 μ de large, formés d'une capsule mince et transparente enveloppant un grand nombre de corps brillants et arrondis. Les spores étaient un peu allongées et avaient comme diamètres 1 μ,5 et 2 μ,5. Certains filaments étaient terminés par des renflements de 10 à 14 μ qui paraissaient être des columelles de sporanges vidés.

En l'absence de cultures la détermination botanique tout à fait exacte est impossible, mais Paltauf admet qu'il s'agit du Mucor corymbifer.

Nous avons rapporté cette observation avec quelques détails parce que c'est le seul cas bien démonstratif de mycose généralisée chez l'homme, le seul cas où la moisissure parasitaire soit la cause unique de la maladie et ait déterminé la mort avec l'appareil symptomatique d'une maladie infectieuse.

Dans quelques circonstances la mycose broncho-pulmonaire a pu être diagnostiquée pendant la vie. Tel est le cas dans la première observation de Fürbringer que nous avons déjà rapportée. Osler (51) a vu une femme de 29 ans qui, depuis l'âge de 17 ans, expectorait parfois des masses grises, molles, duveteuses, du volume d'un haricot, constituées par le mycélium et les spores d'un aspergillus que l'auteur considère comme étant l'Aspergillus glaucus ; mais, comme nous le verrons plus loin, il est probable qu'il s'agit d'Aspergillus fumigatus. Il n'y avait aucun mélange de tissu pulmonaire.

Une femme de 21 ans, observée par Popoff (50), ayant des antécédents tuberculeux, présentait les symptômes d'un asthme bronchique, Les crachats ne contenaient pas de bacilles, mais on y trouvait en abondance des moules bronchiques avec du mycélium, et des fructifications d'un champignon que l'examen microscopique et les cultures firent reconnaître pour l'Aspergillus fumigatus. L'examen des crachats montrait qu'au moins par place la mycose envahissait le parenchyme du poumon.

Dieulafoy, Chantemesse et Widal (56), ont observé, chez les gaveurs de volaille, une maladie chronique du poumon ayant les allures de la tuberculose, mais où les crachats ne contenaient pas de bacilles. En revanche, ils y ont quelquefois constaté la présence de petits filaments portant une ou deux ramifications, et qu'on peut considérer comme des filaments mycéliens. L'inoculation d'un crachat de malade à un pigeon aurait produit une pseudo-tuberculose mycosique analogue à celle qui survient naturellement chez ces oiseaux. Enfin, la culture d'un de ces crachats a fourni une colonie d'Aspergillus fumigatus.

Dans ces cas dont aucun, sauf celui de Fürbringer, n'a été suivi d'autopsie, seul l'examen des crachats a pu mettre sur la voie. Mais, comme le fait remarquer Fürbringer, il faut trouver du mycélium en végétation, car la présence de spores ne prouve rien. Elles peuvent provenir des poussières arrêtées dans la bouche ou la gorge. Or, comme l'Aspergillus fumigatus est assez répandu et vient souvent infester les cultures faites à l'étuve, il faut rechercher les moisissures dans les crachats par l'examen microscopique, et non par les cultures. En dehors de cette recherche microscopique, les symptômes n'ont rien de bien caractéristique, et les observations ne sont pas assez nombreuses pour qu'on puisse établir une symptomatologie précise de la mycose broncho-pulmonaire chez l'homme. Dans le cas de Paltauf, qui est seul de son espèce, les symptômes étaient ceux d'une maladie générale, à allure typhoïde et à manifestations multiples. Dans les autres cas, les symptômes faisaient penser à une bronchite chronique ou à la tuberculose pulmonaire (Fürbringer, Popoff, Dieulafoy). Dans le cas d'Osler, il s'agissait évidemment d'un cas de mycose bronchique analogue à celui de Virchow.

La mycose broncho-pulmonaire, bien que rare, paraît être la forme

la plus fréquente. Il est cependant quelques localisations différentes qui sont trop intéressantes pour être passées sous silence.

A l'autopsie d'un homme de 48 ans, porteur d'une typhlite chronique avec fistule à la peau, Boström (48) trouva dans des décollements de la peau et des clapiers, de petits amas secs, constitués par une moisissure que la culture permit de déterminer. Il s'agissait de l'Aspergillus fumigatus.

De Boyer et d'Antin, en 1881 (37), Babes en 1882 (38), ont trouvé dans des lésions pustulo-ulcéreuses de la peau, chez des cachectiques, un champignon filamenteux qu'ils qualifient d'oïdium et qui paraît n'avoir rien de commun avec les moisissures que nous étudions actuellement. De Boyer le considère comme identique au muguet. Babes l'appelle Oïdium subtile. Mais, en laissant de côté ces faits qui méritent d'être étudiés de plus près au point de vue de la nature et du rôle pathogénique du champignon, il reste un fait très curieux de Olsen.

Chez un malade qui avait subi la résection de la hanche, Olsen (47) a trouvé sur la peau et dans le pansement formé par de la ouate de tourbe et de la gaze iodoformée, une poussière d'un brun noir, constituée par des fructifications d'Aspergillus niger. Au niveau du genou, la peau présentait une plaque rouge de la grandeur de la main, où la moisissure paraissait avoir pénétré dans l'épiderme. Après un savonnage et un lavage au sublimé, on mit un pansement avec de la gaze iodoformée passée au sublimé et de la ouate de tourbe. Une semaine après, le malade se plaignant de douleurs vives, on changea le pansement et on le trouva de nouveau couvert, ainsi que la peau, de la même moisissure noire. La peau était très rouge, gonflée, suintante, avec des pustules de la grandeur d'une lentille, recouvrant des ulcérations creusées en entonnoir et saignant au moindre contact. Un savonnage suivi d'un lavage à l'eau phéniquée à 5 p. 100 fit disparaître la moisissure et la dermatose. Mais, pendant les semaines suivantes, on vit reparaître çà et là, tantôt en un point du pansement, tantôt dans un autre, la moisissure noire avec les douleurs, l'érythème et l'éruption pustuleuse. Chaque fois, un seul lavage à l'eau phéniquée forte suffit à faire disparaître l'une et l'autre. Il s'agissait de l'Aspergillus niger, et le pus des pustules contenait quelques filaments mycéliens et beaucoup de spores souvent contenus dans les globules de pus; ces dernières avaient perdu la faculté de germer dans le liquide de Brefeld. Olsen pense que les moisissures provenaient de la ouate de tourbe.

Les moisissures peuvent encore s'inoculer dans la cornée oculaire et donner lieu à des accidents sérieux. Nous avons trouvé deux observations de cette kératite mycosique. La première est de Leber (36), elle est relative à un homme de 54 ans, qui, en battant de l'avoine, reçut une paillette de balle d'avoine dans l'œil. Il éprouva des douleurs très vives dès le 2e jour, et entra à l'hôpital le 5e jour, avec un hypopyon, du chémosis et une ulcération de la cornée qui s'étendait depuis le

centre jusqu'au limbe, avec des bords saillants et un fond trouble, blanc grisâtre. L'ulcération grandit encore les jours suivants, et l'on remarqua que son fond était tapissé d'une fausse membrane grisâtre, dont quelques fragments arrachés à la pince sont examinés au microscope. Cette fausse membrane était formée de deux couches, l'une contenait les éléments du tissu cornéen nécrosés et infiltrés de pus, parcourus par de minces filaments mycéliens enchevêtrés; l'autre était un feutrage de filaments plus gros, très ramifiés, avec un grand nombre de bourgeons latéraux courts qui lui donnaient un aspect très tourmenté. La fausse membrane enlevée se reproduisit à plusieurs reprises; mais, au bout de trois semaines environ, elle cessa de se reformer, et l'ulcération put se cicatriser, laissant un leucome total. Quelques fragments mycéliens arrachés furent ensemencés dans du suc de fruit, dans des cellules humides sur lames porte-objet où Leber vit les filaments végéter et donner naissance à des fructifications et à des spores verdâtres, qui avaient les caractères des aspergillus. Les cultures inoculées dans la cornée des lapins ont toujours donné naissance à une kératite suppurée.

Un autre cas a été observé par Schöler, et a fait l'objet d'une communication de Uhthoff (39) et de la thèse de Berliner (40). Un homme de 23 ans, en secouant un poirier, reçut une poire sur l'œil, qui resta douloureux et présenta de la rougeur et du larmoiement. Quand il se présenta à la clinique de Schöler, quinze jours après, il avait une vive conjonctivite, de l'hypopyon et une ulcération de la cornée dont le fond de couleur jaune était fortement surélevé, de même que les bords. Pendant un mois, malgré tous les traitements, l'ulcération cornéenne continua à grandir en présentant toujours le même aspect. Ce n'est qu'au bout de six semaines qu'on vit se détacher du fond de l'ulcère une fausse membrane jaune de 5 millimètres de diamètre et de 1 millimètre et demi d'épaisseur, que l'examen microscopique montra être formée par un mycélium cryptogamique. La coupe montrait d'abord une couche superficielle formée de filaments mycéliens à disposition radiale, serrés les uns contre les autres, ce qui lui donnait l'aspect d'un épithélium cylindrique; une deuxième couche, formée d'un réseau irrégulier de filaments; enfin une troisième, profonde, était formée de tissu cornéen, nécrosé, parcouru par un petit nombre de filaments. Il n'y avait pas de fructifications, il ne fut pas fait de cultures, de sorte que le parasite n'a pu être déterminé.

Signalons encore la mycose des bassinets et des reins obtenue accidentellement par Lichtheim (107) et qui mérite d'être plutôt rapprochée des mycoses spontanées que des mycoses expérimentales, vu que les conditions de production n'ont pas pu être déterminées. En faisant des expériences sur la ligature des uretères chez le lapin, Lichtheim vit, dans une série de cas, que, du côté de la ligature, le bassinet se tapissait d'une fausse membrane formée de globules du sang et d'un mycé-

lium analogue à celui des moisissures; la muqueuse sous-jacente était enflammée et hémorrhagique. Dans un cas, la moisissure avait envahi les papilles et les tubes urinifères en formant des stries blanches qui s'enfonçaient dans le tissu rénal, en s'irradiant vers la substance corticale. Ce champignon filamenteux se colorait très bien par les couleurs d'aniline, mais comme il n'y avait pas de fructifications, et qu'à ce moment il ne put être fait de cultures, il fut impossible de déterminer à quelle espèce de champignon l'on avait affaire. Lichtheim pensait que les spores étaient introduites par le fil à ligature et appartenaient à quelque espèce rare de moisissure; en effet, quand il voulut plus tard reproduire les mêmes lésions avec d'autre fil, la première provision étant épuisée, il ne put y réussir, même en injectant dans l'uretère des spores appartenant à diverses espèces.

Dans tous les cas il faut l'accès de l'air pour que la moisissure puisse fructifier, elle ne peut pas fructifier quand elle est plongée dans des tissus compacts ou dans un liquide, aussi ne trouve-t-on guère de fructifications que dans les poumons. Dans les poumons, la moisissure végète sur la paroi des alvéoles et fructifie dans leur cavité, plus tard le tissu nécrosé peut baigner dans un liquide où l'on peut trouver des spores, mais celles-ci ne se sont point développées dans le liquide.

(*A suivre.*)

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Annales de l'Institut de pathologie et de bactériologie de Bucarest, publiées par **V. Babes**. — Première année, 1888-89, 1 vol in-4.

L'importance du laboratoire de bactériologie, fondé à Bucarest et dirigé par M. Babes, s'affirme par cette publication considérable. Les mémoires qu'elle renferme sont reproduits à la fois en langue roumaine et en français. L'abondance des sujets traités et la valeur même de ces travaux ne permettent pas d'en donner ici une analyse. Nous devons nous borner à la simple mention du sommaire de ce premier volume ; on y verra une nouvelle manifestation de l'activité scientifique bien connue du directeur, M. Babes.

SOMMAIRE

KALINDERO ET BABES. *La lèpre en Roumanie.*

Ajoutons que l'exécution typographique est fort soignée; des planches coloriées et des photographies sont jointes au texte.

STRAUS.

Les Virus, par **S. Arloing**. Paris, 1891, 1 vol. de la *Bibliothèque scientifique internationale.*

« J'ai entrepris, dit M. Arloing dans sa préface, de résumer dans ce volume nos connaissances sur la physiologie générale des virus, en côtoyant ou en entamant fort peu le domaine des livres que nous possédons déjà sur les bactéries et les microbes. » En effet, le livre de M. Arloing est conçu sur un plan entièrement original et il ne risque, à aucun point de vue, de faire double emploi avec les traités et les manuels de bactériologie qui se sont tant multipliés dans ces dernières années. C'est proprement un essai, aussi approfondi que condensé, sur la pathologie générale et la physiologie pathologique des maladies infectieuses.

La première partie du volume est consacrée à une étude générale sur la nature des virus et le mécanisme de la virulence; on assiste aux efforts qu'a nécessités la démonstration de la nature figurée et animée des agents virulents; la place que les microbes occupent dans la série des êtres est ensuite élucidée, ainsi que leur morphologie, leur nomenclature et leur classification.

La deuxième partie traite de la biologie générale des microbes, de leurs milieux de culture, de l'influence exercée sur eux par la température, la lumière, l'électricité, etc., enfin des modifications imprimées par les microbes aux milieux organiques dans lesquels ils vivent; d'où, comme corollaire naturel, l'étude des produits élaborés par les microbes (ptomaïnes, diastases).

La troisième partie envisage le rôle des bactéries dans la dissémination et la production des maladies infectieuses : elle étudie la contagion dans ses divers modes (contagion par l'eau, par l'air, par le sol, par les aliments), les diverses voies d'introduction et de propagation des virus dans l'organisme contaminé, enfin les troubles anatomiques et physiologiques ainsi provoqués dans l'organisme qui s'est laissé envahir.

La quatrième et la cinquième partie traitent de la lutte de l'organisme contre les bactéries et de l'immunité naturelle ou acquise; c'est un beau sujet et traité de main de maître. « L'économie envahie par les microbes, dit M. Arloing, triomphe des envahisseurs ou succombe dans la lutte, seule ou avec l'assistance de la médecine. J'envisage les épisodes principaux de cette lutte sous le titre d'extinction naturelle ou artificielle des maladies et de la virulence. Dans le cas où le malade est victorieux, souvent il retire de la lutte un précieux avantage, l'im-

munité, bien connue dans ses effets, mais bien énigmatique encore dans ses causes et son mécanisme. J'ai essayé de présenter l'état de la science sur ce point difficile et embrouillé. » Les diverses théories de l'immunité acquise (théorie de l'épuisement, de l'addition de substances nuisibles, phagocytose) son exposées dans leur développement historique et critiquées avec pénétration. Vient ensuite l'étude des divers moyens de conférer artificiellement l'immunité.

La création artificielle de l'immunité se rattache étroitement à l'atténuation des virus et aux inoculations préventives, œuvre essentiellement française, due au génie de Pasteur et dans laquelle l'auteur de ce livre a su se faire une part personnelle et importante. La sixième partie du volume est consacrée à l'exposé des diverses méthodes d'atténuation des virus, à la préservation de la rage après morsures, aux inoculations préventives contre le charbon bactéridien et contre le charbon symptomatique; un dernier chapitre traite de la variabilité et du transformisme des microbes pathogènes.

Ce sont là, en substance, les hautes et capitales matières traitées par M. Arloing; l'œuvre se révèle digne d'un tel programme et de la réputation de l'auteur : c'est le seul éloge que nous en voulions faire.

Straus.

Ueber Muskelregeneration nach Verletzungen : experimentelle Untersuchung (*Recherches expérimentales sur la régénération des muscles après les blessures*), par le professeur **Nauwerck.** Iéna, G. Fischer, 1890.

Nauwerck s'est servi du lapin : il a produit des lésions du quadriceps fémoral au moyen d'une aiguille chauffée au rouge qu'il enfonçait dans le muscle à travers la peau soigneusement rasée et désinfectée. L'examen histologique était pratiqué après l'excision du point lésé entre 4 heures et 118 jours après la blessure; il a été répété un grand nombre de fois, surtout pour le 5ᵉ jour de l'expérience, qui est un des plus importants.

Il décrit avec soin les phénomènes qui suivent immédiatement la piqûre, l'inflammation exsudative et la part qu'y prennent le tissu conjonctif et les vaisseaux : du côté du muscle sectionné, la segmentation en lames minces à laquelle on a donné le nom de *tube cellulo-musculaire*, l'infiltration graisseuse, la dégénérescence vésiculeuse et l'atrophie consécutive. Ce sont là des lésions dégénératives, et d'ailleurs l'auteur n'a jamais pu voir ces cellules musculaires prendre un aspect fusiforme ou montrer quelque tendance à la striation. Aussi, après avoir cité les opinions diverses de tous ceux qui se sont occupés de la question, admet-il la manière de voir de Recklinghausen qui a dit : « La transformation de cellules musculaires nouvelles en fuseaux à substance striée n'est encore qu'une hypothèse. »

La division des noyaux et leur augmentation s'observe dès les premières heures après la blessure: l'auteur insiste sur les divisions mitosiques. Puis il revient à la division dans le sens de la longueur des gros faisceaux musculaires sectionnés qui se produit au milieu d'une forte augmentation des noyaux et qui se traduit par des bandelettes minces, des cellules musculaires fusiformes ou des faisceaux de cellules fusiformes. Ces éléments possèdent d'après lui la signification de jeunes faisceaux musculaires et sont susceptibles de développement: la plupart toutefois n'ont qu'une existence transitoire.

Enfin il étudie la formation des bourgeons qui, prenant naissance sur les anciens faisceaux musculaires, sont le véritable point de départ de la régénération: contrairement à Perroncito, il ne croit pas que cette croissance des anciens faisceaux vers la cicatrice commence avant le 5e jour.

Il entre dans une description très précise de ces bourgeons qui sont terminaux ou latéraux (Neumann) où nous ne pouvons le suivre. Comme Neumann, il croit que les éléments décrits par les auteurs, comme linguiformes, en bandelettes, ressemblant à des cellules géantes ou à des myéloplaxes, etc., ne sont autre chose que des bourgeons séparés de la cellule mère pendant la préparation.

M. Lannois.

Die Einwirkung der Albuminate auf die Thätigkeit der gesunden und erkrankten Niere der Menschen und Thiere (*Action des albuminoïdes sur l'activité du rein sain et malade de l'homme et des animaux*). par le Dr **J. Prior** (*Zeitschrift für kl. Medicin*, Bd. XVIII, p. 72 et suiv.).

L'auteur a injecté de l'albumine de l'œuf liquide sous la peau de cobayes, de lapins et de chiens (la dose par rapport au poids du corps n'est pas exactement précisée); l'albuminurie a eu lieu dans la moitié des cas environ; il existe de grandes différences non seulement individuelles mais dépendant du moment. Ainsi, dans une expérience, une chienne n'a pas présenté d'albumine dans l'urine après l'injection souscutanée de 8 grammes, tandis qu'auparavant, dans d'autres expériences, on en avait trouvé dans l'urine rendue trois quarts d'heure après l'injection de 6, 4 et même 3 grammes. — Souvent la quantité d'albumine éliminée a été très supérieure à la quantité injectée. Après l'injection intra-veineuse l'albuminurie est la règle; mais alors même que l'injection est répétée tous les jours pendant des semaines, il n'en résulte aucun trouble durable de la fonction rénale.

Dans une seconde série d'expériences, l'auteur a fait ingérer à des animaux de l'albumine d'œuf cuite; alors même que celle-ci constituait exclusivement leur alimentation ils n'ont pas présenté d'albuminurie, Il en est autrement si on les alimente exclusivement avec du blanc

d'œuf cru. L'albuminurie est très fréquente dans ce cas, surtout si les animaux avant l'expérience étaient affaiblis par une longue inanition. (L'addition de condiment excitant la sécrétion du suc gastrique et faisant digérer l'albumine empêche l'albuminurie.) Il en est de même chez l'homme : l'ingestion de grandes quantités de blanc d'œuf cru peut amener de l'albuminurie, avec des signes de l'irritation de l'épithélium rénal. Il convient même d'ajouter que chez l'homme les condiments qu'on peut ajouter au blanc d'œuf n'empêchent pas toujours l'albuminurie.

Chez des chiens intoxiqués par le plomb et présentant pour cette cause une albuminurie chronique, le blanc d'œuf cuit, même comme alimentation exclusive, n'a pas paru augmenter l'albuminurie; celle-ci au contraire s'est accrue par l'ingestion exclusive de blanc d'œuf cru, même avec l'addition d'excitants tels que le poivre.

Chez le brightique, l'ingestion de blanc d'œuf amène des résultats différents suivant les cas. Dans un cas de néphrite scarlatineuse elle a eu pour résultat une rétention d'urée, par insuffisance de l'épithélium; même résultat dans deux cas de sclérose rénale et surtout dans un cas de néphrite parenchymateuse; dans un cas de néphrite interstitielle au contraire, l'ingestion d'albumine a paru favorable, peut-être en améliorant la nutrition de l'épithélium. En tous cas, l'ingestion d'une grande quantité d'albumine est toujours à surveiller attentivement chez les brightiques. R. L.

I. — An experimental investigation into the arrangement of the excitable fibres of the internal capsule of the Bonnet monkey (macacus sinicus).

II. — A record of the results obtained by electrical excitation of the so called motor cortex and internal capsule in an orang-outan (simia satyrus), par Charles E. Beevor et Victor Horsley (*Philosophical Transactions of the royal Society of London*, 1890).

I. — Ce mémoire considérable, accompagné de planches, a pour but, comme l'indique le titre, de nous renseigner sur la situation des fibres motrices dans la capsule interne. Les recherches expérimentales des auteurs, poursuivies pendant trois ans, leur permettent de conclure que ces fibres sont disposées d'avant en arrière dans le même ordre que les centres excitables de l'écorce.

II. — Dans le second mémoire les auteurs se sont proposés de délimiter exactement les centres chez un singe aussi élevé que possible dans l'échelle animale. Ils ont expérimenté sur un orang et ont trouvé que chez lui les points excitables sont interrompus par des zones inexcitables ; ils insistent aussi sur le fait de la parfaite limitation des mouvements en relation avec le centre excité.

Aux rares observations d'excitation expérimentale de la substance

corticale chez l'homme (Bartolow, Sciamanna, etc.), les auteurs en ajoutent une où l'excitation, pendant une opération d'excision faite pour une épilepsie corticale, a nécessité l'emploi d'un courant plus fort que chez l'orang.

R. L.

Sur la désinfection, par **M. Behring** (*Zeitschrift f. Hygiene*. t. IX, n° 3, 1890).

Dans ce vaste travail, l'auteur résume les recherches (en partie inédites) sur les antiseptiques faites par l'école de Koch pendant ces dix dernières années, ainsi que les principaux résultats de ses propres investigations, poursuivies patiemment et d'après un plan unique depuis longtemps.

En nous réservant de traiter une autre fois la question de l'antisepsie et de ses méthodes, nous donnerons ici les plus intéressants faits nouveaux qui se trouvent dans ce travail de Behring.

Depuis les recherches de Henle, on sait que l'action des antiseptiques est d'autant plus énergique que la température où elles agissent est plus élevée. Behring donne des expériences inédites de Nocht et Hubaumann, faites à l'Institut hygiénique de Berlin, qui confirment le travail de Henle. Ainsi, par exemple, le sublimé tue les bacilles du charbon et du choléra dans la proportion de 1 pour 100 000 à la température de 36°, tandis qu'à 3° il ne peut les tuer qu'à une concentration quatre fois plus grande.

Le résultat est inverse, si on recherche, non plus les doses des antiseptiques qui tuent les microbes, mais celles qui empêchent leur développement. Les doses doivent être d'autant plus fortes que la température étudiée s'approche plus de l'optimum pour l'espèce bactérienne donnée.

Pour les antiseptiques métalliques, Behring confirme la grande activité des sels d'or qui surpasse pour certaines bactéries, par sa puissance empêchante, même le sublimé. Il est vrai que son effet bactéricide n'est pas très grand.

L'or métallique est aussi un antiseptique puissant pour certains microbes (prof. Miller). Si l'on met de l'or en feuilles ou tout simplement une monnaie d'or sur une plaque de gélatine faite avec une culture de microbes, on voit que tout autour du métal les colonies ne se développent pas et que la gélatine reste transparente.

Cette zone stérile autour du métal est d'une grandeur différente suivant les microbes. Les plus sensibles à l'or sont les bacilles de la diphtérie et du charbon. Les bacilles typhiques et morveux ne sont point influencés.

Pour les alcalis, les recherches faites à l'Institut de Berlin ont constaté le fait important que l'ammoniaque et ses sels sont trois à cinq

fois moins nocifs pour les bactéries que les sels de soude et de potasse. Le lithium, au contraire, est très actif, même en sels neutres. Ainsi, l'action antiseptique du chlorure de lithium est huit fois plus grande que celle des chlorures de calcium et de barium et quarante fois plus grande que celle des chlorures de sodium et de potassium.

Pour les corps aromatiques, Behring confirme (Henle) la grande activité des mélanges des antiseptiques comparés aux corps simples. Ainsi, la puissance antiseptique respective de l'acide phénique, des kresoles et de la créoline peuvent s'exprimer par les chiffres 1 : 3 ou 4 : 10.

Le lysol, contrairement aux données de Schottelius, a été trouvé par Behring inférieur à la créoline, quoiqu'un peu supérieur à l'acide phénique. Behring combat aussi les données de Stilling sur les couleurs d'aniline. La plus active n'est pas le violet de méthyle 5 B (pyoktanine de Stilling), mais le dahlia, la cyanine (Koch). Plus résistant que celles-ci à l'action de la lumière est le vert de malachite.

Indiquons en passant le chloroforme (Kirchner) qui tue énergiquement les bactéries sans détruire leurs spores et qui, la désinfection accomplie, peut être chassé par la chaleur, ce qui rend pratique son usage dans certains buts spéciaux, comme, par exemple, la stérilisation du sérum pour les cultures.

Les recherches sur les essences aromatiques, parmi lesquelles une des plus actives est celle de cannelle (trois fois plus que l'acide phénique) pour les liquides chargés d'albumine comme le sérum.

Très intéressantes sont les recherches de Behring sur le trichloriode, un nouvel antiseptique très puissant qui tue énergiquement les spores (les spores charbonneuses suspendues dans le sérum sont détruites en cinq minutes par le trichloriode à 2,50 p. 100). Le trichloriode est, relativement à son pouvoir bactéricide, très peu toxique, ce qui pourrait engager à l'employer pour la guérison des maladies infectieuses. En effet, Behring a réussi à guérir sûrement par le trichloriode les cobayes infectés par le bacille de la diphtérie.

La fin de l'article de Behring est consacrée à l'étude de l'action antiseptique et antitoxique des humeurs animales. Contrairement aux assertions de MM. Hafkine, Metschnikoff et autres, l'auteur prouve que les humeurs animales sont de véritables antiseptiques. L'action désinfectante du sérum des rats, par exemple, vis-à-vis la bactéridie charbonneuse, est tout aussi grande que celle de l'acide phénique à 2 p. 100 ou du sublimé à 2 p. 1 000.

Enfin, M. Behring indique une autre propriété du sérum du sang : l'action antitoxique qu'il avait découverte avec M. Kitasato. Il s'agit ici des recherches bien connues de ces auteurs qui ont montré que le sérum des animaux réfractaires au tétanos a la propriété de détruire *in vitro* la toxine du tétanos et peut aussi guérir les animaux tétaniques.

N. Gamaleïa.

Du paludisme et de son hématozoaire, par **A. Laveran**, 1 vol. in-8°, avec planches. Paris, 1891.

« Les parasites décrits par moi, en 1880, comme étant ceux du paludisme, différaient beaucoup de ceux qui avaient été décrits précéde m ment et ils ne rentraient pas dans la classe des schizophytes, où tous les microbes pathogènes semblaient alors devoir venir se ranger; aussi mes premières affirmations furent-elles accueillies partout avec beaucoup de scepticisme.

« Depuis 1880 les recherches confirmatives des miennes ont été en se multipliant, et aujourd'hui je puis dire,je crois, sans exagération, que l'existence de l'hématozoaire du paludisme a été constatée sur tous les points du globe où le paludisme est endémique. »

Il est juste d'ajouter à ces paroles de M. Laveran que telle était la rigueur et la précision de sa belle découverte que les recherches très nombreuses, venues après lui et entreprises souvent avec un esprit hostile, n'ont pu rien retrancher de ses premières constatations et n'y ont rien ajouté, jusqu'ici, d'important. C'est qu'aussi cette découverte était assise sur des bases extrêmements solides, comme on peut en juger par la statistique suivante que l'auteur a pu publier déjà en 1884. M. Laveran a constaté la présence des parasites en 432 cas.

Corps sphériques seuls ont été trouvés	266	fois
Corps en croissant seuls —	43	—
Corps sphériques et corps en croissant	31	—
Corps sphériques et flagella	59	—
Corps sphériques, corps en croissant et flagella	33	—

Ce qui est venu s'ajouter à la découverte de Laveran, c'est surtout l'identification du parasite trouvé par lui avec les sporozoaires qu'on a appris à connaître à la suite des travaux d'Aimé Schneider, de Balbiani, etc., et qu'on a retrouvés aussi dans le sang de certains animaux.

Le présent ouvrage de M. Laveran est une monographie complète sur l'étiologie de la malaria. Il contient, d'après le résumé de l'auteur :

Introduction. — Résumé rapide des recherches antérieures sur la nature parasitaire du paludisme, état de la question en 1880. — Ch. I. Description de l'hématozoaire du paludisme. — Ch. II. Exposé des recherches postérieures à celles de M. Laveran (jusqu'à 1891). — Ch. III. Nature du parasite du sang palustre. — Hématozoaires analogues trouvés chez les différents animaux. — Ch. IV. L'hématozoaire que l'auteur a décrit est bien l'agent du paludisme; ce parasite est polymorphe mais unique. — Ch. V. Pathogénie des accidents du paludisme. — Ch. VI. Moyens de défense de l'organisme. — Traitement, prophylaxie. L'ouvrage se termine par le résumé de 47 observations

typiques, et par la bibliographie très complète des hématozoaires jusqu'à 1890 inclusivement; il est orné de 6 planches, expliquant les différents aspects de l'hématozoaire.

Nous n'avons pas besoin d'insister sur la grande importance de cet ouvrage, désormais classique.

N. GAMALEÏA.

ADDENDUM

Vers la fin de la note qui se trouve au bas de la page 292, après les mots : « conformément aux récentes expériences de Horsley et Beevor sur le singe, » *ajoutez* : « et à l'observation I de M. Garel. »

Après les derniers mots de la même note, *ajoutez* : « Il importe de noter de plus qu'elles confirment le fait signalé par M. Garel dans ses deux observations, à savoir qu'un lésione hémisphérique peut agir seulement sur la corde du côté opposé.

Le Gérant : G. MASSON.

Paris. — Typ. Georges Chamerot, 19, rue des Saints Pères. — 27351.



Millot del. et lith.

Imp. Lemercier et Cie, Paris.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LA TUBERCULOSE

LA TUBERCULOSE HUMAINE
SA DISTINCTION DE LA TUBERCULOSE DES OISEAUX

Par I. **STRAUS** et N. **GAMALEÏA**

PLANCHE III

Depuis le travail célèbre de Koch, un des progrès les plus marquants accomplis dans l'étude bactériologique de la tuberculose a porté sur les procédés de culture du bacille. En 1885, M. Nocard montra que l'addition d'une petite quantité de sucre et de peptone au sérum sanguin facilite la culture[1]. Ses essais avaient été faits avec de la tuberculose des oiseaux. Bientôt après, MM. Nocard et Roux[2] firent connaître un nouvel et important perfectionnement, consistant dans l'addition de glycérine aux divers milieux de culture (sérum, gélose, bouillon). Cette modification apportée aux milieux nutritifs, non seulement facilitait singulièrement la croissance du bacille, mais semblait aussi changer ses propriétés pathogènes et en exalter la virulence. Ces variations ont été surtout mises en évidence dans un travail de M. Yersin, inspiré

1. *Recherches expérimentales sur la tuberculose des oiseaux*; culture de bacille (*Compt. rend. de la Soc. de biol.*, 1885, p. 601).
2. *Sur la culture du bacille de la tuberculose* (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1887, p. 19).

par MM. Nocard et Roux. M. Yersin[1] montra que l'injection intra-veineuse de cultures du bacille de la tuberculose sur milieux glycérinés provoque chez le lapin une forme toute spéciale de tuberculose, *caractérisée par l'absence de tout tubercule apparent*. Ces résultats, si différents de ceux obtenus par Koch, ont été vérifiés par tous ceux qui ont répété ces expériences sur des lapins avec des cultures sur milieux glycérinés. Ceux, au contraire, qui ont expérimenté sur le cobaye, par inoculation sous-cutanée de ces mêmes cultures, ne réussissaient pas à provoquer ainsi les lésions étendues et progressives si caractéristiques de la tuberculose expérimentale chez cet animal; ils en concluaient que le bacille de Koch subit une atténuation graduelle par sa culture répétée sur milieux glycérinés.

Autre exemple : Koch avait montré que le bacille de la tuberculose est incapable de se développer à une température supérieure à 41°. Metschnikoff, qui se servait de cultures sur gélose glycérinée, les voyait se développer encore abondamment à 43°,6[2].

Ainsi, à la suite de la diffusion de plus en plus grande des cultures sur gélose glycérinée, un certain nombre de données se sont fait jour, différentes de celles établies par Koch; elles tendaient à faire admettre que, grâce au mode spécial de culture sur les milieux glycérinés, on était arrivé, dans une certaine mesure, à produire une variété nouvelle du bacille de la tuberculose.

Ce n'est qu'après plusieurs années, et par une voie détournée, qu'on commença à s'orienter au milieu de ces apparentes contradictions.

Les cultures obtenues par Koch avaient uniquement pour point de départ la tuberculose des mammifères (homme, singe, bœuf). MM. Nocard et Roux, dans leur mémoire, ne précisent pas d'une façon bien nette la source de leurs cultures, sauf toutefois la culture initiale obtenue par M. Nocard et qui provenait d'un cas de tuberculose chez un faisan.

1. *Etude sur le développement du tubercule expérimental* (*Ibid.*, 1888, p. 245).
2. *Ueber die phagocytäre Rolle der Tuberkelriesenzellen* (*Virchow's Arch.*, 1888, Bd. 103, p. 63).

Depuis, de divers côtés, des faits expérimentaux ont été produits, montrant la difficulté ou, pour mieux dire, l'impossibilité de communiquer la tuberculose de l'homme aux oiseaux. C'est à Rivolta[1] que revient le mérite d'avoir le premier émis l'idée que la tuberculose humaine et celle des oiseaux sont deux espèces différentes. Maffucci[2], s'inspirant des recherches de Rivolta, a étudié de plus près les deux tuberculoses pour les différencier, tant au point de vue bactériologique qu'expérimental. Au congrès de Berlin, Koch, de son côté, sans entrer dans le détail, déclare également que les bacilles de ces deux tuberculoses sont différents. Enfin, récemment, MM. Cadiot, Gilbert et Roger[3], expérimentant, comme l'avait fait Rivolta, avec des produits tuberculeux naturels, confirmaient les résultats obtenus par le savant vétérinaire italien.

Dans leur important mémoire, MM. Nocard et Roux n'ont pas fait de distinction précise entre les deux tuberculoses. Dès lors, l'étude qu'ils ont faite des cultures sur milieux glycérinés demandait à être reprise. Il fallait rechercher si les propriétés nouvelles constatées pour ces cultures résultaient, comme on le pensait généralement, de l'influence exercée par le milieu glycériné, ou bien, au contraire, si elles ne tenaient pas à la confusion de deux bacilles différents.

Notre programme était donc tout tracé. Nous avons entrepris une étude systématique aussi complète que possible du bacille de la tuberculose humaine et de celui de la tuberculose aviaire, ainsi que de leurs caractères distinctifs.

I. — CULTURES

Cultures de la tuberculose humaine. — Pour avoir des cultures authentiques de tuberculose humaine, nous avons procédé d'après la méthode indiquée par Koch. Des cobayes ont été inoculés sous la peau et dans le péritoine par des produits pris sur l'homme phtisique (crachats, abcès caséeux,

1. *Sulla tuberculosi degli Uccelli* (*Giornale di Anat. e Fisiol.* 1889, fasc. I)
2. *Contribuzione all' Etiologia della Tuberculosi* (*Tuberculosi dei gallinacei*) (*Riforma medica*, mai 1890).
3. *Note sur la tuberculose des volailles* (*Compt. rend de la Soc. de biol.*, 1890, p. 981).

urine de cystite tuberculeuse). Ces cobayes ont été sacrifiés au bout de deux ou trois semaines; on enlevait avec pureté les ganglions infiltrés et la rate, et on triturait ces organes, mélangés ensemble. Un peu de cette pulpe bien broyée était étalé soigneusement, et par frictions assez fortes, à l'aide d'un fil de platine résistant, sur la surface inclinée de tubes de sérum ordinaire ou de sérum additionné, avant la gélatinisation, de 1 p. 100 de glycose. Un grand nombre de tubes ont été ainsi ensemencés, recouverts d'un doigt de caoutchouc et placés dans une étuve à 37°.

Sur un certain nombre de ces tubes, particulièrement ceux contenant le sérum sucré, on voit au bout de deux semaines, au niveau des parcelles de tissu ensemencé, ainsi que dans leur intervalle, apparaître un semis de petits grains blanchâtres, arrondis. En prélevant un de ces grains et en l'écrasant sur la lamelle de verre, on constate qu'il possède une consistance assez ferme, et qu'il s'étale avec une grande difficulté. A l'examen microscopique, après coloration, on s'assure qu'il s'agit de colonies du bacille de Koch.

Au bout d'une nouvelle semaine, les grains augmentent de volume, deviennent un peu saillants, avec des bords irrégulièrement arrondis ou anfractueux. Ces grains sont secs, ternes, d'aspect écailleux. Dans les cultures initiales, provenant directement de l'animal, ces grains sont demeurés peu nombreux, isolés, et n'ont guère dépassé le volume d'un grain de mil.

Les deuxièmes et même les troisièmes cultures sur sérum simple ou sucré n'ont pas toutes été fécondes; bon nombre de tubes ensemencés n'ont donné aucun développement, et les tubes fertiles continuaient à ne fournir que des colonies petites et isolées. Ce n'est qu'à partir de la quatrième, et surtout de la cinquième génération, que la culture s'est effectuée d'une façon plus régulière, plus rapide et plus abondante. La culture alors devient confluente; toute la surface du sérum se recouvre d'une couche mince et sèche, parsemée de petites saillies comme verruqueuses. Cette couche, sous forme de pellicule sèche, s'étale à la surface du liquide amassé au fond du tube, sans jamais troubler ce liquide, et se continue même,

jusqu'à une certaine hauteur, sur la paroi opposée du verre. Tous ces caractères sont identiques à ceux décrits par Koch.

Nous avons aussi fait un grand nombre d'essais d'ensemencement *direct* des produits tuberculeux sur gélose glycérinée. Ces tentatives ont constamment échoué.

La transplantation sur gélose glycérinée des cultures sur sérum ne s'est pas non plus effectuée sans difficulté, surtout avec les première, deuxième et troisième générations sur sérum. Le plus grand nombre des tubes demeurèrent stériles, et les colonies qui commençaient à poindre s'arrêtaient bien vite, les bacilles présentant, à l'examen microscopique, des formes involutives. Le développement sur gélose glycérinée ne nous a réussi qu'avec les cultures sur sérum de cinquième ou de sixième génération. Alors, les cultures sur gélose s'obtinrent avec sécurité et rapidité.

Il semble donc que la culture du bacille de la tuberculose, pour s'effectuer sûrement et activement, nécessite un certain *acclimatement* au milieu nutritif artificiel.

Cette nécessité d'un certain acclimatement et la difficulté d'obtenir une première culture par ensemencement direct de produits tuberculeux ne se retrouvent plus lorsque l'ensemencement est fait avec des parcelles d'organes provenant d'animaux inoculés, non pas avec des produits naturels, mais avec des cultures elles-mêmes déjà acclimatées sur milieux artificiels. L'ensemencement direct de ces organes est généralement fécond.

Il nous faut maintenant décrire les caractères des cultures du bacille de la tuberculose humaine sur la gélose glycérinée.

Le développement commence toujours par de petits points isolés, de grandeur inégale, secs, écailleux, d'un blanc mat, terne. La figure 3, planche III, représente une de ces cultures jeunes (15 jours). Un peu plus tard, les grains secs grandissent à leur pourtour par des expansions étalées, irrégulières, qui finissent par se rejoindre et par recouvrir toute la surface de la gélose. En même temps, les grains deviennent plus saillants. La culture, arrivée alors dans toute sa plénitude, se pré-

sente comme un enduit continu, blanchâtre, hérissé d'une foule de petites saillies verruqueuses. La surface de la culture demeure toujours sèche, terne et mate (voir fig. 5, pl. III).

Ici aussi, comme sur les tubes de sérum, le développement se continue à la surface du liquide qui baigne le fond du tube, et monte sur la face opposée du verre. Cet aspect ne change pas avec les générations successives de culture sur la gélose glycérinée.

On voit que l'aspect des cultures du bacille de la tuberculose humaine sur gélose glycérinée se rapproche de celui des cultures sur sérum (voir fig. 2), avec cette différence que le développement sur le milieu glycériné est plus rapide et plus abondant.

Le bacille de la tuberculose humaine, transporté d'une culture sur sérum gélatinisé ou sur gélose glycérinée dans un milieu liquide, dans le sérum sucré liquide et dans le bouillon glycériné, est susceptible de s'y développer. Mais, ici encore, un nouvel acclimatement s'est montré nécessaire. Le moyen qui nous a le mieux réussi a consisté à faire flotter à la surface du liquide des parcelles minces de culture provenant du milieu solide. On obtenait ainsi un développement extrêmement abondant sous forme d'une membrane blanche, sèche et verruqueuse. Lorsqu'on brisait cette membrane et qu'on en submergeait les morceaux, ceux-ci continuaient à pousser en profondeur.

Cultures de la tuberculose aviaire. — Nos cultures ont eu pour origine une poule atteinte de tuberculose spontanée, avec foyers caséeux volumineux dans le péritoine, le foie et la rate.

Il est beaucoup plus facile d'obtenir une première culture avec les produits de la tuberculose aviaire qu'avec ceux de l'humaine. Les ensemencements directs faits avec la rate de la poule tuberculeuse sur sérum, sur gélose simple, sur gélose glycérinée, sur gélose additionnée d'un demi p. 100 de sulfo-indigotate de soude, sur gélose sucrée, ont été fertiles.

Les cultures sur sérum commencent, comme l'a déjà montré Maffucci, par des taches arrondies, blanchâtres, humides, qui, après un deuxième ou troisième réensemencement, for-

ment une couche continue (voir fig. 1), d'aspect tout différent des écailles maigres, sèches et discrètes de la tuberculose humaine (fig. 2).

Sur la gélose glycérinée, la culture est également humide, lisse et grasse. Dès la seconde génération, la surface ensemencée du tube se recouvre, au bout d'une quinzaine de jours, d'un enduit continu, blanchâtre, d'aspect gras et humide (fig. 4). Quand la culture est plus âgée, toute la surface de la gélose est envahie par une couche continue, surmontée de plis plutôt que de saillies verruqueuses, comme on les observe pour la tuberculose humaine. L'aspect de la culture continue aussi à demeurer humide et un peu luisant (fig. 6).

Un autre caractère distinctif de la culture de la tuberculose aviaire est sa faible consistance, sa mollesse; quand on applique un peu de cette culture sur la lamelle à l'aide du fil de platine, elle s'étale très facilement et sans aucune pression.

Le bacille aviaire, transporté du milieu solide en un milieu liquide (bouillon simple, bouillon glycériné, etc.), s'y cultive d'emblée et abondamment.

L'aspect des cultures soit sur sérum, soit sur gélose glycérinée, permet, à la simple inspection, de décider si l'on a affaire à une culture du bacille humain ou du bacille aviaire. Cette distinction est surtout frappante pour les cultures au début de leur développement. Le bacille humain se développe par des colonies isolées, sèches, écailleuses, ternes; le bacille aviaire par une traînée grasse, luisante, humide.

On avait pensé que c'est à l'emploi des milieux glycérinés qu'était dû cet aspect gras et humide des cultures de la tuberculose, que l'on opposait à leur aspect sec, maigre et écailleux sur sérum. Nous venons de montrer que ces aspects différents tiennent, non à la nature du milieu nutritif, mais à la provenance différente de la semence tuberculeuse. Si l'on sème des produits de tuberculose aviaire spontanée sur des tubes de sérum, la culture s'y développe, aussi bien que sur gélose glycérinée, en un enduit gras et humide (fig. 1). D'autre part, la tuberculose humaine, acclimatée par de nombreuses générations sur la gélose glycérinée, y conserve toujours son aspect verruqueux et sa consistance spéciale.

Les cultures sur gélose glycérinée qui se sont si répandues depuis plusieurs années et dont nous avons examiné plusieurs spécimens, provenant de divers laboratoires, présentaient toutes l'aspect et les caractères que nous venons d'assigner aux cultures de la tuberculose des oiseaux.

Ajoutons quelques détails relatifs à la température. On avait pensé que l'emploi des milieux glycérinés permet la culture du bacille tuberculeux à l'étuve à 43° et même au delà (Metschnikoff). Nous nous sommes assurés que le bacille humain, acclimaté sur gélose glycérinée, ne pousse pas à 43°. Le bacille aviaire, au contraire, se développe vigoureusement à cette température.

II. — EXPÉRIENCES SUR LES COBAYES

Villemin a montré la grande réceptivité du cobaye pour la tuberculose inoculée et la forme typique qu'affecte chez lui cette maladie. Cette même forme typique, caractérisée par une éruption régulière et progressive de granulations tuberculeuses, a été reproduite par Koch au moyen de ses cultures.

Les cultures courantes sur gélose glycérinée ne provoquaient pas habituellement cette tuberculose classique : tantôt elles ne tuaient pas les cobayes inoculés ; alors l'on concluait à l'atténuation du bacille, due aux cultures successives sur gélose glycérinée ; tantôt les cobayes succombaient rapidement avec des bacilles dans les organes, mais sans tubercules apparents ; on pensait alors que le bacille était au contraire exalté dans sa virulence. La notion nouvelle de l'existence de deux tuberculoses devait donner la clef de ces résultats discordants.

Rivolta, inoculant des produits de la tuberculose aviaire à des cobayes, vit que ces animaux résistaient à l'infection, et c'est précisément cette immunité du cobaye qui le conduisit à la distinction de la tuberculose des oiseaux d'avec celle des mammifères. Maffucci, employant des cultures pures qu'il avait obtenues de la tuberculose aviaire, confirma en général les résultats de Rivolta, en notant toutefois que les cobayes succom-

bent parfois avec des lésions limitées au point d'inoculation.

MM. Cadiot, Gilbert et Roger ont inoculé un certain nombre de cobayes dans le péritoine avec des parcelles du foie d'une poule tuberculeuse. Contrairement aux résultats des expériences de Rivolta et Maffucci, ils ont obtenu, dans plusieurs cas, une éruption généralisée de tubercules dans les différents organes comme cela est la règle à la suite de l'inoculation pour la tuberculose humaine. — On voit donc que la question est loin d'être résolue.

Nos expériences ont porté sur 82 cobayes. 56 cobayes ont subi l'inoculation de la tuberculose humaine; 26 celle de la tuberculose aviaire. Dans les deux séries de recherches, on utilisait soit des produits tuberculeux naturels, soit des cultures pures. L'inoculation se faisait sous la peau, dans le péritoine, dans le poumon et dans les veines. Dans ces expériences comparatives, ainsi du reste que dans celles qui ont porté sur d'autres espèces animales, les cultures des deux tuberculoses étaient employées à des doses à peu près égales, à peu près aussi du même âge et développées sur des milieux nutritifs identiques.

A. — INOCULATIONS SOUS-CUTANÉES.

Tuberculose humaine. — Les résultats de l'inoculation sous-cutanée de la tuberculose humaine aux cobayes ont toujours été les mêmes, que nous nous soyons servis de tissus tuberculeux humains, de cultures de la tuberculose humaine sur sérum ou de cette même tuberculose acclimatée sur gélose glycérinée.

Quelques jours après l'inoculation on voit apparaître, au point d'insertion, un nodule qui se ramollit, s'ouvre et laisse écouler du pus jaunâtre, épais. L'ulcère ainsi formé se déterge à son centre où il se couvre de granulations, tandis que les bords restent décollés et laissent sourdre un peu de pus par la pression. Cet ulcère persiste jusqu'à la mort, sans se fermer.

Quelques jours après l'apparition du nodule, les ganglions correspondants deviennent palpables; ils augmentent gra-

duellement de volume et le nombre des ganglions envahis va croissant. En même temps l'animal maigrit énormément. Quand il meurt, ce qui est la règle constante, on retrouve toujours les mêmes lésions. Outre l'ulcère déjà décrit, et les chaînes de ganglions en voie de caséification, de volume décroissant à partir du point inoculé, on constate que la rate est énorme, *jaunâtre*, remplie de granulations jaunes et de foyers caséeux. Le foie est criblé des mêmes granulations. Les poumons sont semés de tubercules, ordinairement plus petits, gris, presque transparents.

Tuberculose aviaire. — Au point d'inoculation se développe également un nodule qui se transforme en abcès, mais cet abcès ne s'ouvre pas et ne donne pas d'ulcère caractéristique. Les *ganglions avoisinants se tuméfient, mais très peu*, et cette tuméfaction ne se reconnaît ordinairement qu'à l'autopsie.

Les cobayes inoculés par nous sous la peau ou dans les muscles de la cuisse avec de la culture aviaire ou des produits tuberculeux aviaires naturels, ont tous succombé généralement dans l'espace de deux à quatre semaines, sans présenter l'amaigrissement extrême des cobayes inoculés par la tuberculose humaine.

A l'autopsie, les lésions souvent se bornent à l'abcès formé au point d'inoculation et à la simple hyperémie des ganglions voisins. D'autres fois la rate est très grande, rouge, mais ne présente pas la couleur jaunâtre qu'elle montre chez les animaux inoculés avec le bacille de la tuberculose humaine. A cela se bornent les lésions visibles à l'œil et jamais nous n'avons trouvé dans ce cas des tubercules apparents dans les organes. Les bacilles sont très nombreux dans le pus au lieu d'inoculation; ils existent aussi dans les ganglions; souvent aussi on les trouve, mais en petit nombre, dans le frottis des organes internes, rate, foie, poumons.

Notons ici que ces résultats, nous les avons obtenus, identiques, non seulement à la suite de l'inoculation sous-cutanée de produits tuberculeux provenant de poules ou de faisans, ou de la culture que nous avons tirée de ces produits, mais aussi avec les cultures sur gélose glycérinée qui circulent, d'une façon courante, dans les laboratoires.

B. — INOCULATIONS INTRA-PÉRITONÉALES

Tuberculose humaine. — L'inoculation intra-péritonéale de la tuberculose humaine chez le cobaye donne lieu à une même affection typique. Les animaux maigrissent et meurent généralement au bout de deux à six semaines. A l'autopsie, l'épiploon est rétracté vers l'estomac et transformé en un boudin épais, fibro-caséeux. La rate est énorme, jaune, remplie de tubercules, ainsi que le foie; les poumons en contiennent également, mais moins abondants. Les ganglions rétro-péritonéaux et sous-cutanés sont tuméfiés et par endroits caséeux.

Si l'on injecte dans le péritoine du cobaye de la culture de tuberculose humaine, à dose très forte, l'animal meurt très vite; à l'autopsie, on constate la rétraction de l'épiploon et un épanchement séreux abondant dans les plèvres. Dans ce cas, comme Koch l'a déjà signalé, la mort survient avant la production de tubercules visibles dans les organes.

Tuberculose aviaire. — Les cobayes inoculés dans le péritoine avec la tuberculose aviaire sont morts, assez régulièrement, au bout de deux à quatre semaines. A l'autopsie, on ne trouve qu'exceptionnellement la rétraction et la tuméfaction de l'épiploon. Plus fréquemment on observe l'hypertrophie de la rate, qui parfois est énorme; elle est toujours rouge et n'offre pas la teinte jaunâtre de la tuberculose humaine.

Le plus ordinairement, toutefois, on ne trouve aucune lésion macroscopique chez les cobayes morts à la suite de l'inoculation intra-péritonéale de la tuberculose aviaire. Seulement, on décèle fréquemment des bacilles dans la rate, le foie et les parois de l'intestin. Il arrive aussi qu'on n'en retrouve plus, au moment de la mort. Jamais nous n'avons pu constater de tubercules apparents.

C. — INOCULATIONS INTRA-PULMONAIRES

Tuberculose humaine. — L'injection chez le cobaye, dans le tissu pulmonaire, par piqûre à travers les parois thoraciques, de cultures de la tuberculose humaine, détermine aussi

des lésions tout à fait caractéristiques. L'animal succombe au bout de deux semaines avec un foyer de pneumonie caséeuse, siégeant à l'endroit du poumon qui a été piqué. Ce foyer caséeux est entouré d'une zone d'infiltration, plus ou moins étendue, où l'on voit un semis très net de fines granulations tuberculeuses, qui deviennent de plus en plus discrètes, au fur et à mesure qu'on s'éloigne du foyer caséeux initial. Les autres organes, rate, foie, ganglions lymphatiques, présentent les lésions tuberculo-caséeuses déjà signalées précédemment.

Tuberculose aviaire. — Toutes différentes sont les lésions provoquées par l'inoculation intra-pulmonaire d'une culture de tuberculose aviaire. L'animal succombe également au bout de deux semaines; mais le poumon, au point de la piqûre, ne présente qu'un noyau d'hyperémie plus ou moins accusé, sans aucune lésion caséeuse ni aucun tubercule apparent. Sur la plèvre, quelques flocons fibrino-purulents, blanchâtres. La rate est grande et rouge, l'intestin hypérémié; nulle part de tubercules. Les bacilles sont pourtant dispersés dans tous les organes, rate, foie et poumons.

D. — INOCULATIONS INTRA-VEINEUSES

Tuberculose humaine. — On injecte, dans la jugulaire externe des cobayes, une émulsion d'organes tuberculeux frais ou de cultures de tuberculose humaine sur sérum ou sur gélose glycérinée. Les animaux succombent rapidement, de dix à vingt jours après l'injection. A l'autopsie, une lésion se manifeste toujours : c'est une éruption de fines granulations tuberculeuses dans les divers organes. Si la mort a été relativement tardive, tous les ganglions lymphatiques sont hypertrophiés et souvent caséeux ; la rate est grande, jaune, bosselée et remplie de granulations ; le foie est jaunâtre, criblé de tubercules. Quand la mort est plus rapide, on constate une éruption presque confluente de très fines granulations dans le poumon ; les ganglions sont engorgés, la rate est grande et jaune, mais sans tubercules apparents ; quelques granulations sur le foie.

Tuberculose aviaire. — Les cobayes auxquels on injecte

dans la veine une culture de tuberculose aviaire meurent au bout de dix jours environ. A l'autopsie, rate énorme, rouge; *pas de tubercules apparents*; nombreux bacilles dans tous les organes.

En résumé, le bacille de la tuberculose humaine, quelle que soit sa porte d'entrée, provoque constamment chez le cobaye une éruption généralisée de tubercules, visibles macroscopiquement, l'hypertrophie et la caséification des ganglions et de la rate, qui prend une couleur jaunâtre.

L'inoculation des cultures du bacille humain, lorsqu'il a été transporté et acclimaté sur milieux glycérinés, donne des effets identiques.

L'inoculation du bacille de la tuberculose aviaire chez le cobaye ne produit pas d'éruption généralisée de tubercules apparents. La lésion la plus fréquente est l'hypertrophie de la rate, qui est rouge. Parfois, la mort survient sans aucune lésion macroscopique; parfois même les bacilles font défaut dans tous les organes.

III. — EXPÉRIENCES SUR LES LAPINS

La tuberculose expérimentale du lapin a été, comme celle du cobaye, mise en lumière par les recherches de Villemin et de Koch. Ce dernier notamment, agissant avec des cultures pures, les a introduites dans les veines du lapin et a provoqué ainsi chez cet animal la mort avec une éruption de tubercules dans tous les organes. Contrairement à ce résultat, l'injection intraveineuse des cultures sur gélose glycérinée a donné, dans les expériences de MM. Nocard et Roux et celles de M. Yersin, une infection rapidement mortelle, caractérisée par la présence de bacilles dans tous les organes, mais sans aucun tubercule apparent. Cette modification remarquable dans les propriétés pathogènes du bacille tiendrait à sa culture sur milieux glycérinés et s'effectuerait très rapidement, dès la première génération sur gélose glycérinée, d'après M. Yersin. Nous allons voir qu'ici encore ces différences dans les effets pathogènes tiennent, non pas à une simple modification du milieu de

culture, mais bien à l'origine différente du bacille lui-même.

Les recherches qui nous ont précédés n'ont pas, il est vrai, réussi à mettre en évidence une différence bien accusée entre les effets exercés sur le lapin par les deux bacilles de la tuberculose. Ainsi, d'après Maffucci, les lapins inoculés sous la peau, par de la culture du bacille aviaire, présentent un abcès au point d'inoculation, et des tubercules dans les poumons. MM. Cadiot, Gilbert et Roger disent que l'inoculation de la tuberculose aviaire provoque chez le lapin une éruption généralisée de tubercules.

Nos expériences faites avec les deux tuberculoses ont porté sur 75 lapins. Notre attention s'est surtout dirigée sur les effets de l'inoculation intra-veineuse des cultures. Dans d'autres expériences, les inoculations étaient pratiquées sous la peau, dans le péritoine, dans le poumon et dans la chambre antérieure de l'œil.

A. — INOCULATIONS DANS L'APPAREIL CIRCULATOIRE

Tuberculose humaine. — On broyait avec soin dans un petit mortier de verre la culture de tuberculose humaine, puis on l'étendait avec un peu de bouillon stérilisé ; l'émulsion était filtrée, s'il y avait lieu, sur une fine toile. L'injection était généralement pratiquée dans la veine marginale de l'oreille. La dose injectée variait entre un quart de centimètre cube de l'émulsion et 12 centimètres cubes, ou, pour préciser, entre la parcelle prélevée par l'anse du fil de platine et le contenu entier d'un tube de culture. Le lapin inoculé maigrissait et succombait plus ou moins vite, selon la dose injectée. Avec de fortes doses, la mort arrivait au bout d'une à trois semaines. A l'autopsie, on trouvait toujours la même lésion : une éruption généralisée de tubercules. Quand la mort a été un peu tardive, cette éruption se répartit sur tous les organes, poumons, foie, rate. Quand la mort a été très rapide, l'éruption est surtout accusée sur le poumon. Il est évident que le poumon joue, dans une certaine mesure, le rôle d'un crible qui retiendrait les bacilles injectés dans la veine. Nous nous sommes cependant assurés qu'il ne s'agit pas là d'embolies macroscopiques,

grossièrement provoquées. En effet, si l'on sacrifie des lapins inoculés dans la veine à des intervalles différents, à partir du moment de l'infection, on s'assure que dans les premiers jours les poumons se montrent sains en apparence; ce n'est qu'au bout de la première semaine que les tubercules disséminés dans le poumon deviennent visibles.

Il ne faudrait pas croire non plus que cette localisation des tubercules dans le poumon résulte exclusivement de ce fait que les poumons se trouvent les premiers sur le chemin parcouru par les bacilles introduits dans la veine. Cette même localisation pulmonaire ne fait pas davantage défaut, quand l'injection est pratiquée dans le bout central de l'artère carotide.

On voit donc que les résultats de nos expériences sont conformes à ceux que Koch a obtenus par l'injection intraveineuse de ses cultures: une tuberculose miliaire généralisée. Des résultats identiques ont été obtenus à la suite de l'injection intra-veineuse de cultures humaines faites sur milieux glycérinés. Nous n'avons pas réussi à provoquer ainsi le type de tuberculose septicémique décrit par M. Yersin.

Tuberculose aviaire. — Ce type au contraire a été constamment réalisé à la suite de l'injection intra-veineuse de nos cultures de tuberculose aviaire. Les lapins succombent au bout d'environ deux semaines, sans tubercules apparents dans aucun organe ; la rate est rouge, très grande. Tous les organes, plus particulièrement le foie et la rate, sont remplis de bacilles.

Il faut cependant ajouter que le type de la tuberculose septicémique, sans aucun tubercule apparent, tel que l'a décrit Yersin, n'est pas constamment obtenu à la suite de l'inoculation intra-veineuse de la tuberculose aviaire. Si, comme l'ont surtout montré les recherches de MM. Grancher et Ledoux-Lebard, on injecte dans la veine de très petites quantités de culture aviaire et que les animaux survivent pendant plusieurs mois, on peut observer de rares tubercules disséminés dans les organes[1]. M. Daremberg a fait connaître des faits analogues[2].

1. *Études sur la tuberculose expérimentale du lapin* (*Archives de médecine expérimentale,* 1891, 2).

2. *De l'évolution variable de la tuberculose expérimentale* (*Bulletin de l'Académie de médecine*, 29 octobre 1889).

B. — INOCULATIONS INTRA-PÉRITONÉALES

Tuberculose humaine. — C'est le mode d'inoculation qui, avec les deux tuberculoses, donne les résultats les moins dissemblables. Les cultures de tuberculose humaine, introduites dans le péritoine des lapins, déterminent l'amaigrissement et la mort au bout de quelques semaines ; les lésions peuvent se borner à des dépôts fibro-caséeux dans le péritoine, sans tubercules apparents dans les divers organes. C'est le seul cas où, à la suite de l'inoculation de la culture humaine, nous avons observé la mort des lapins, sans tubercules généralisés.

Tuberculose aviaire. — Les cultures aviaires, injectées dans le péritoine des lapins, tuent, à doses à peu près égales, dans un temps sensiblement plus court que la tuberculose humaine. Nos lapins succombaient généralement en dix à quinze jours. Les lésions se rapprochent beaucoup de celles qui viennent d'être décrites pour les injections intra-péritonéales de la tuberculose humaine, sauf cependant une hypertrophie considérable de la rate, qui est rouge et hyperémiée.

C. — INOCULATIONS SOUS-CUTANÉES

Tuberculose humaine. — Le bacille humain, inoculé sous la peau du lapin, détermine un abcès tuberculeux local, la tuméfaction et la caséification des ganglions et constamment une éruption graduellement envahissante de tubercules dans les organes internes. Les animaux meurent au bout d'un temps extrêmement variable. A l'autopsie, *on trouve constamment des tubercules, en très grand nombre, dans les poumons.*

Tuberculose aviaire. — Les lapins inoculés sous la peau par le bacille aviaire se comportent exactement comme les cobayes inoculés de la même façon. Ou bien ils meurent au bout de quelques semaines, sans autre lésion qu'un abcès caséeux au point d'inoculation ; le bacille ne se retrouve alors que dans cet abcès. D'autres fois, ils survivent plus longtemps, et alors à l'autopsie on trouve une rate volumineuse, renfermant des bacilles, ainsi que le foie. Enfin, dans quelques cas tout à

fait exceptionnels, ils peuvent présenter quelques rares granulations tuberculeuses dans les organes.

D. — INOCULATIONS DANS LE POUMON

Tuberculose humaine. — Le bacille humain, quel que soit le milieu nutritif où il ait été cultivé, donne, par son introduction dans le poumon du lapin, les mêmes lésions typiques que chez le cobaye : l'animal succombe au bout de deux à trois semaines ; dans le poumon on trouve des foyers caséeux entourés par un semis de tubercules assez volumineux. L'éruption tuberculeuse dans les autres viscères est proportionnée à la durée de survie des animaux.

Tuberculose aviaire. — Le bacille aviaire, injecté directement dans le poumon, provoque des effets à peu près identiques à ceux de l'injection intra-veineuse ; la mort est rapide (douze à quinze jours) et, à l'autopsie, on trouve que le poumon est hyperémié, mais sans foyer caséeux ni tubercules apparents. Ceux-ci, du reste, font aussi défaut dans les autres organes. La rate est volumineuse et contient, ainsi que le foie et les poumons, de nombreux bacilles.

E. — INOCULATIONS DANS LA CHAMBRE ANTÉRIEURE DE L'ŒIL

Tuberculose humaine. — Les effets de l'inoculation de la tuberculose humaine dans la chambre antérieure de l'œil sont bien connus depuis les expériences de Cohnheim et Salomonsen, de Baumgarten, et enfin celles de Koch qui employait des cultures pures. Comme ce dernier, nous nous sommes assurés que, si l'on injecte la culture en quantité un peu notable, on provoque une phtisie rapide de l'œil, la caséification des ganglions correspondants, l'amaigrissement rapide et la mort au bout de deux mois environ, avec d'innombrables tubercules dans le poumon et la rate. Ces résultats s'observent, que la culture humaine ait été faite sur sérum, à l'exemple de Koch, ou bien sur gélose glycérinée.

Tuberculose aviaire. — Les choses se passent tout autre-

ment avec la tuberculose aviaire. L'injection intra-oculaire de quantités très notables de culture aviaire détermine aussi la destruction caséeuse de l'œil. Mais les animaux ne maigrissent pas généralement ; leur poids souvent augmente ; ils vivent des mois entiers en pleine santé. Quand on les sacrifie, on constate la transformation ou la fonte caséeuse de l'œil : les ganglions du cou sont légèrement tuméfiés, mais non caséeux. Les autres organes, foie, rate, poumons, sont sains en apparence ; ce n'est qu'exceptionnellement que l'on peut rencontrer quelques tubercules solitaires, le plus souvent fibreux, dans les poumons. En multipliant les recherches, on peut déceler la présence de quelques rares bacilles dans la rate.

Quelquefois les lapins inoculés dans l'œil avec la tuberculose aviaire succombent au bout d'un ou de plusieurs mois ; on ne trouve pas alors de tubercules dans les organes ; mais ceux-ci renferment des bacilles peu nombreux.

En résumé, le bacille de la tuberculose humaine, quel que soit le mode d'inoculation, provoque constamment chez le lapin les mêmes lésions : une éruption abondante de tubercules, localisés surtout sur les poumons. Aucune modification dans ces effets n'est obtenue si on se sert de cultures du bacille humain sur milieux glycérinés.

La caractéristique, au contraire, de la tuberculose aviaire, chez le lapin, est l'absence de tubercules apparents dans les organes. La forme spéciale décrite par M. Yersin est exactement celle que détermine le bacille de la tuberculose aviaire.

IV. — EXPÉRIENCES SUR LES CHIENS

La tuberculose spontanée existe chez le chien. Villemin et Koch ont pu la provoquer expérimentalement chez cet animal. D'autres expérimentateurs, au contraire, ont constamment échoué dans cette tentative ; on a même dit qu'on ne connaît pas jusqu'ici le moyen de communiquer la tuberculose à un chien adulte.

Cette foi dans l'immunité du chien à l'égard de la tuberculose a même été le point de départ de tentatives thérapeu-

tiques ; on a cru vacciner le lapin contre la tuberculose à l'aide de sérum de chien ; on a même été jusqu'à essayer ce sérum pour le traitement de la tuberculose chez l'homme.

Maffucci a constaté que l'injection intra-veineuse de culture de la tuberculose humaine, chez le chien, provoque la mort avec une éruption généralisée de tubercules ; ce résultat n'était pas obtenu par lui avec des cultures de tuberculose aviaire.

Nos expériences ont porté sur 15 chiens ; nous avons surtout étudié les effets de l'injection intra-veineuse des cultures des deux tuberculoses.

Tuberculose humaine. — La culture humaine injectée dans la veine tue régulièrement les chiens, jeunes ou âgés, si l'on emploie une dose d'un quart de centimètre cube ou au-dessus d'une émulsion dense de la culture. La mort a lieu au bout d'un mois ou deux. A l'autopsie, on trouve constamment une tuberculose miliaire des poumons ; dans les cas prolongés, il se produit même des cavernes. D'autres fois, outre les tubercules pulmonaires, on constate des lésions tuberculeuses du foie, avec ascite considérable. Dans quelques cas, il existait un foie gras, comme chez les phtisiques. Dans tous les cas, les différents organes sont remplis de bacilles.

L'injection intra-péritonéale de culture humaine chez le chien provoque constamment chez lui, ainsi que l'a déjà observé Koch, un épanchement péritonéal abondant. La mort arrive généralement au bout de deux mois ; à l'autopsie on trouve que les intestins sont agglutinés par des fausses membranes ; nombreux tubercules dans les poumons.

Tuberculose aviaire. — L'injection intra-veineuse même de très grandes quantités de cultures aviaires ne produit aucun effet appréciable chez le chien. Si l'on injecte, il est vrai, des doses énormes (20 à 30 centimètres cubes d'une émulsion dense de culture), l'animal maigrit, jusqu'à perdre la moitié de son poids, et meurt au bout de six semaines à deux mois, sans aucun tubercule et même sans aucun bacille dans les organes : la mort, dans ce cas, paraît être le résultat d'une intoxication spéciale.

Si l'on injecte de la culture aviaire dans le péritoine, on n'observe pas l'ascite si caractéristique pour la tuberculose humaine.

On voit donc combien sont différents dans leurs effets, chez le chien, la tuberculose humaine et la tuberculose aviaire. Le chien peut être considéré comme étant l'animal réactif par excellence pour leur différentiation.

V. — EXPÉRIENCES SUR LES OISEAUX

Villemin dit n'avoir pas réussi à donner la tuberculose aux oiseaux. Koch et après lui Ribbert, Cornil et Mégnin ont constaté, par les colorations, la présence, dans les tubercules de la poule et du faisan, de bacilles identiques à ceux de la tuberculose des mammifères. Koch, d'autre part, inocula des produits tuberculeux et de la culture de son bacille à des poules et à des pigeons et crut avoir donné ainsi à quelques-uns la tuberculose.

M. Hippolyte Martin[1] fit un grand nombre d'inoculations sous-cutanées et intra-péritonéales de produits tuberculeux humains à des oiseaux, sans jamais parvenir à les rendre malades. Gotti (cité par Rivolta) a fait ingérer à des poules des crachats de phtisiques, sans aucun résultat. L'un de nous, en collaboration avec M. Wurtz, soumit 8 poules à l'ingestion quotidiennement répétée de crachats tuberculeux; cette ingestion a duré de six mois à un an; plusieurs de ces poules ingérèrent ainsi près de 45 kilogrammes de crachats de phtisiques. A l'autopsie, aucune ne présenta de lésion tuberculeuse[2]. Rivolta inocula des produits tuberculeux provenant de l'homme et du bœuf sous la peau et dans le péritoine de poules et de pigeons, sans résultat. Il en conclut que les oiseaux sont réfractaires à la tuberculose des mammifères. Enfin, Maffucci fit un grand nombre d'inoculations de culture de tuberculose humaine, sur des poules; il les trouva constamment réfractaires. Les cultures aviaires, au contraire, provoquèrent, quand l'inoculation se faisait dans le

1. Virulence des microbes tuberculeux (*in Études sur la tuberculose*, de Verneuil, t. I, p. 362).
2. Straus et Wurtz, *Sur la résistance des poules à la tuberculose par ingestion.* (*Congrès pour l'étude de la tuberculose*, 1888, p. 28.)

péritoine ou dans le sang, des lésions tuberculeuses manifestes.

Nos expériences ont porté sur 20 oiseaux, poules et pigeons.

Tuberculose humaine. — Nous avons injecté, en quantité notable, de la culture de tuberculose humaine, sous la peau, dans le muscle pectoral, dans le péritoine et dans la veine axillaire de poules et de pigeons. Dans aucune de ces expériences nous n'avons obtenu d'effet appréciable. Les animaux conservés pendant plusieurs mois, ne paraissaient nullement affectés. Chez les poules auxquelles on avait inoculé, à dose considérable, de la culture humaine sous la peau, dans les muscles ou dans le péritoine, on ne trouvait, en les sacrifiant, au lieu d'inoculation, qu'une petite masse jaunâtre, graisseuse, renfermant de rares bacilles déformés. Ces bacilles ne se retrouvaient que difficilement dans les viscères, même chez les poules ayant subi l'injection intra-veineuse. Les résultats étaient les mêmes pour les pigeons, si ce n'est que chez eux la disparition des bacilles s'effectue moins rapidement que chez la poule.

Tuberculose aviaire. — L'injection intra-veineuse de culture de tuberculose aviaire provoque chez la poule et le pigeon un amaigrissement rapide et la mort au bout de quelques semaines ou de quelques mois. Parfois on ne trouve pas de lésions macroscopiques, mais les viscères sont remplis de bacilles. D'autres fois, on provoque une éruption de tubercules généralisés sur le foie, la rate et les reins.

L'inoculation intra-péritonéale entraîne aussi la mort, avec des lésions tuberculeuses du mésentère, du foie et de la rate [1].

VI. — RÉSUMÉ

Semblables pour la forme et pour la réaction à l'égard des matières colorantes, le bacille de la tuberculose humaine et

1. Nous avons eu la précaution de confronter nos propres cultures avec des cultures provenant d'autres laboratoires. M. Grancher a gracieusement mis à notre disposition un tube de ses cultures de tuberculose humaine ; nous devons aussi à l'obligeance de M. Maffucci des spécimens de ses cultures du bacille humain et du bacille aviaire. Ces cultures se sont montrées identiques aux nôtres, par leur aspect et par leurs effets pathogènes.

celui de la tuberculose des oiseaux sont néanmoins deux espèces tout à fait différentes.

L'aspect des cultures sur milieux solides (sérum, gélose glycérinée) permet déjà de les distinguer facilement. Les cultures de la tuberculose humaine sont sèches, écailleuses ou verruqueuses, ternes et dures; celles de l'aviaire sont humides, grasses, plissées et molles.

Le bacille humain ne se développe pas à 43°; celui de l'aviaire pousse rapidement et abondamment à cette température.

Les différences sont encore plus prononcées pour les effets pathogènes des deux bacilles.

Il est des animaux qui sont réfractaires à l'un de ces bacilles et très réceptifs pour l'autre. Ainsi le chien jouit d'une immunité très grande à l'égard de la tuberculose aviaire; il est facile de lui communiquer la tuberculose humaine. Les poules sont absolument réfractaires à la tuberculose humaine; elles succombent régulièrement à l'inoculation de la tuberculose aviaire.

Chez les animaux (lapins, cobayes) offrant de la réceptivité pour les deux bacilles, les effets pathogènes développés par l'un ou l'autre bacille sont très différents. L'inoculation du bacille humain provoque constamment chez ces animaux l'apparition de tubercules dans le poumon, la rate et le foie. Le bacille aviaire les tue sans lésion apparente dans les organes internes.

L'emploi des milieux glycérinés ne modifie pas les propriétés pathogènes des deux bacilles. Les cultures sur gélose glycérinée utilisées, depuis plusieurs années, dans beaucoup de laboratoires, sont des cultures de tuberculose aviaire. Il en résulte qu'un grand nombre de recherches, faites à l'aide de ces cultures et visant la tuberculose humaine, doivent être soumises à un nouvel examen.

Nous croyons utile de mettre sous les yeux du lecteur quelques-unes des expériences qui ont servi de base à ce travail.

TUBERCULOSE HUMAINE

EXPÉRIENCES SUR LES COBAYES

I. — On inocule deux cobayes, l'un sous la peau, l'autre dans les muscles de la cuisse, avec 1/8 de cc. de culture humaine sur gélose glycérinée. Le 1er meurt au bout de 45 jours. Ulcère tuberculeux au point d'inoculation; ganglions de l'aine correspondante tuméfiés et caséeux; les ganglions de l'autre aine et des aisselles sont également hypertrophiés, mais d'une façon moins accusée. Rate énorme, jaune, avec des tubercules et des points caséeux. Foie parsemé de tubercules jaunes, assez volumineux. Semis de tubercules gris dans les poumons.

Le 2e cobaye meurt au bout de 25 jours. Pus caséeux à l'endroit de l'injection dans le muscle; les ganglions inguinaux profonds du même côté sont caséeux. Ganglions tuméfiés aux aines et aux aisselles. Ganglions mésentériques énormes, en partie caséeux. Rate grande et jaune. Nombreux tubercules dans la rate et le foie, rares dans le poumon.

II. — On inocule dans le péritoine à un cobaye 2/10 de cc. d'une culture humaine sur gélose glycérinée. Il meurt 15 jours après. A l'autopsie : ganglions tuméfiés, aux aines et aux aisselles; l'épiploon es rétracté en une masse caséo-fibreuse; rate volumineuse, jaune, parsemée de tubercules, ainsi que le foie. Quelques tubercules dans les poumons.

III. — On inocule un cobaye avec une très forte dose (1 cc.) de culture sur gélose glycérinée, dans le péritoine. Il meurt 8 jours après; masse fibro-caséeuse, en forme de boudin, dans le péritoine ; rate grande et rouge, sans tubercules, ainsi que le foie. Liquide séreux dans les plèvres. Poumons hyperémiés avec quelques tubercules.

IV. — On injecte à un cobaye dans le poumon, par piqûre à travers la paroi thoracique, 1 cc. d'émulsion de culture humaine sur gélose glycérinée. Il meurt 16 jours après. Ganglions des aines et des aisselles hypertrophiés, en partie caséeux. Rate grande et jaune. Foyer caséeux dans le poumon, correspondant à l'endroit inoculé; ce foyer caséeux est entouré d'une zone de granulations tuberculeuses types.

V. — On injecte dans la veine jugulaire d'un cobaye 1 cc. d'une culture sur sérum. Il meurt au bout de 19 jours. Ganglions lymphatiques tuméfiés; rate volumineuse, jaune, remplie de tubercules ainsi que le foie. Gros tubercules, gris, abondants sur le poumon.

EXPÉRIENCES SUR LES LAPINS

I. — On injecte dans la veine de l'oreille d'un lapin 3 cc. d'une émulsion, filtrée sur toile fine, à peine louche, d'une culture de tuberculose humaine sur gélose glycérinée. Il succombe 15 jours après.

Rate grande et rouge ; poumons criblés de granulations tuberculeuses.

II. — On injecte dans le bout central de l'artère carotide, vers le cœur, 2 cc. d'une émulsion fine de culture sur gélose glycérinée. Le lapin meurt 10 jours après. Le poumon est parsemé de petites granulations extrêmement fines. A l'examen microscopique, on constate qu'il s'agit de tubercules, sans cellules géantes, remplis de bacilles.

III. — 10 cc. d'une émulsion d'une culture humaine sur gélose glycérinée sont injectés dans le péritoine d'un lapin. Il meurt 9 jours après. Masses jaunes, fibro-caséeuses dans le péritoine, agglutinant les anses intestinales ; des masses analogues sont incrustées à la surface du foie et de la rate. Petits tubercules disséminés dans le foie ; pas de tubercules dans les poumons.

IV. — On introduit par piqûre dans la trachée d'un lapin 2 cc. de l'émulsion d'une culture sur gélose glycérinée. Il meurt au bout de 10 jours. Pneumonie caséeuse, par foyers disséminés, dans les deux poumons ; ces foyers sont entourés d'une zone de tubercules jaunâtres, abondants et volumineux. Rate petite, ne contenant pas de bacilles, non plus que le foie ; le poumon en contenait en très grand nombre.

V. — On inocule dans la chambre antérieure de l'œil droit d'un lapin quelques gouttes d'une émulsion dense de culture humaine. Il meurt 60 jours après. Destruction caséeuse de l'œil. Ganglions caséeux au cou, granulations tuberculeuses nombreuses et volumineuses dans les poumons et la rate ; le foie n'en présente pas.

EXPÉRIENCES SUR LES CHIENS

I. — On inocule dans la veine saphène d'un chien adulte, noir, griffon, 1/4 de cc. d'une émulsion de culture sur gélose glycérinée. Il meurt 53 jours après. Ascite très considérable. Le foie est criblé de granulations tuberculeuses. Rate hypertrophiée, sans tubercules ; tuberculose miliaire des poumons.

II. — On inocule dans la veine saphène d'un chien adulte, noir, 1 cc. d'une forte émulsion de culture sur gélose glycérinée. Il meurt 26 jours après. Le poumon est rempli de tubercules gris, avec foyers d'hépatisation grisâtre. Les autres viscères ne présentaient pas de lésions macroscopiques.

III. — Un jeune chien brun, et un gros chien adulte sont inoculés dans le péritoine avec 1 cc. d'une émulsion de culture humaine sur gélose glycérinée. Le premier succombe au bout de 19 jours. Pus caséeux dans le péritoine ; inflammation caséeuse de l'épiploon. Rate hyperémiée, ainsi que les poumons, mais sans tubercules. Tous les organes renferment des bacilles en nombre extraordinaire.

Le deuxième chien succombe au bout de 28 jours. Liquide citrin, très abondant, dans le péritoine (5 litres environ). Tout le péritoine viscéral est recouvert de fausses membranes. Rate volumineuse ; foie hypertrophié et jaunâtre. Poumons criblés de tubercules miliaires.

EXPÉRIENCES SUR LES POULES

On inocule à un coq blanc, adulte, dans la veine axillaire, 1 cc. d'émulsion très dense d'une culture humaine sur gélose glycérinée. En outre, on lui injecte 3 cc. dans les muscles de la cuisse. Il continue à se bien porter. On le réinocule, deux mois après, dans les muscles de la poitrine et dans la crête avec 2 cc. d'une émulsion très dense de culture. Deux semaines après, nouvelle injection de 3 cc. sous la peau de la poitrine. Une semaine plus tard, 3 cc. d'une émulsion très dense sont introduits, à l'aide d'un petit trocart, dans le péritoine. L'animal toujours bien portant est sacrifié trois semaines après cette dernière inoculation. A l'autopsie on trouve, à l'endroit de l'injection, dans la crête, sous la peau de la poitrine et aussi dans le péritoine, de petites masses d'apparence graisseuse, contenant un très petit nombre de bacilles se colorant mal et dégénérés. Tous les organes étaient en parfait état.

TUBERCULOSE AVIAIRE

EXPÉRIENCES SUR LES COBAYES

I. — Deux cobayes reçoivent l'un sous la peau, l'autre dans les muscles de la cuisse 1 cc. d'une émulsion de culture aviaire sur gélose glycérinée. Le premier meurt au bout de 32 jours. Abcès caséeux au point d'inoculation. Les ganglions inguinaux correspondants sont à peine augmentés de volume et rougeâtres. Pas d'autres lésions appréciables; nulle part de tubercules. Pas de bacilles dans les frottis des organes.

Le deuxième cobaye est mort au bout de 21 jours. Abcès caséeux dans l'épaisseur des muscles de la cuisse. Ganglions inguinaux à peine tuméfiés. Rate volumineuse. Quelques bacilles dans le frottis de la rate, des reins et des parois intestinales.

II. — On inocule un cobaye sous la peau de la cuisse avec 1 cc. d'émulsion de culture aviaire sur gélose glycérinée. Il meurt 28 jours après. Énorme abcès caséeux de la cuisse. Ganglions de l'aine légèrement tuméfiés, non caséeux. La rate est hyperémiée et contient des bacilles ainsi que le poumon. Nulle part de tubercules.

III. — On inocule dans le péritoine d'un cobaye 1/2 cc. d'une émulsion de culture aviaire sur gélose glycérinée. Mort 27 jours après. Les ganglions des aines et les ganglions rétro-péritonéaux sont rouges, modérément tuméfiés. Aucune autre lésion. Pas de bacilles dans la rate.

IV. — On inocule 1 cc. d'une émulsion de culture aviaire sur gélose glycérinée dans le péritoine d'un cobaye. Mort au bout de 13 jours. Dans le péritoine, quelques petits grumeaux jaunâtres, pleins de ba-

cilles. Rate énorme, rouge, avec beaucoup de bacilles. Nulle part de tubercules.

V. — On inocule par piqûre à travers la paroi thoracique dans le poumon d'un cobaye 1 cc. d'émulsion d'une culture aviaire sur la gélose glycérinée. Il meurt en 14 jours.

Congestion accusée des deux poumons, sans foyers caséeux ni tubercules. Quelques flocons jaunâtres, fibrino-purulents sur la plèvre pulmonaire et diaphragmatique. Rate rouge, très volumineuse. Pas de tubercules dans aucun organe. Bacilles dans la rate, le foie et les poumons.

VI. — 1 cc. d'émulsion d'une culture aviaire sur gélose glycérinée est injecté dans la veine jugulaire externe d'un cobaye. Il meurt 8 jours après. La rate est énorme (4 centim. de long), rouge. Pas de tubercules apparents dans les organes; les frottis de ces organes renferment une grande quantité de bacilles.

EXPÉRIENCES SUR LES LAPINS

I. — On injecte la dose excessive de 10 cc. d'émulsion de culture aviaire dans la veine auriculaire d'un lapin. Il meurt au bout de 9 jours. Aucun tubercule dans les organes. Rate volumineuse avec de nombreux bacilles.

II. — On inocule 1 cc. d'une émulsion de culture aviaire sur gélose glycérinée dans la veine auriculaire de 2 lapins. Le premier meurt au bout de 13 jours et l'autre au bout de 14 jours. Tous deux présentent des lésions identiques à celles du lapin précédent.

III. — On injecte 1/10 de cc. d'une émulsion de culture aviaire dans la veine de l'oreille d'un lapin. Mort au bout de 14 jours. Rate grande, foncée, avec de nombreux bacilles.

IV. — 10 cc. d'une émulsion de culture aviaire sont injectés dans le péritoine d'un lapin. Mort en 7 jours. Quelques petits grumeaux jaunâtres chargés de bacilles, à la surface du péritoine. Rate légèrement hyperémiée, avec de nombreux bacilles. Nulle part de tubercules.

V. — On injecte dans le péritoine d'un lapin 2 cc. d'une émulsion de culture aviaire sur gélose glycérinée. Mort après 10 jours. Petites masses blanchâtres déposées à la surface du péritoine. Rate volumineuse, rouge. Pas de tubercules dans les organes.

VI. — On inocule sous la peau de la cuisse d'un lapin 3 cc. de l'émulsion d'une culture du bacille aviaire sur gélose glycérinée. Il meurt 12 jours après. Abcès caséeux au point d'inoculation. Les ganglions de l'aine sont un peu tuméfiés et rougeâtres. Rate petite, intestins hyperémiés. Pas de tubercules dans les organes. Rares bacilles dans la rate.

VII. — On injecte par piqûre à travers la paroi thoracique 1 cc.

d'émulsion de culture aviaire dans le poumon d'un lapin. Il meurt au bout de 2 semaines. Congestion du poumon piqué, sans foyer caséeux ni tuberculeux. Tubercules nulle part. Rate un peu congestionnée. Bacilles dans la rate, le foie et le poumon.

VIII. — On injecte quelques gouttes d'une émulsion très dense de culture aviaire dans la chambre antérieure de l'œil de deux lapins. Le premier meurt 22 jours après. Infiltration caséeuse du globe de l'œil, avec nombreux bacilles. Rate hyperémiée; nulle part de tubercules. La rate et le foie contiennent des bacilles.

Le deuxième lapin qui, au moment de l'inoculation, pesait 1 970 grammes, pesait 150 jours plus tard 2050 grammes. On le sacrifie. Phtisie totale de l'œil inoculé. Deux petits ganglions, non caséeux, au cou. Deux petits tubercules fibreux dans le poumon droit, avec quelques bacilles. Pas d'autre lésion; quelques rares bacilles en pratiquant plusieurs frottis de la rate.

EXPÉRIENCES SUR LES CHIENS

I. — On inocule 2 cc. d'une émulsion dense de culture aviaire dans la veine saphène d'un chien noir. Il ne présenta aucune perte de poids ni d'appétit pendant 60 jours.

II. — On inocule 30 cc. d'émulsion dense de culture aviaire dans la veine saphène d'un chien griffon pesant 10 kilogrammes. Il maigrit progressivement et mourut au bout de 66 jours, pesant 5 kilogrammes. A l'autopsie, nulle part de tubercules ni de bacilles tuberculeux. Le foie est petit et scléreux.

EXPÉRIENCES SUR LES OISEAUX

I. — On injecte dans la veine axillaire de deux pigeons 1 cc. d'émulsion de culture aviaire. Le premier succombe au bout de 8 jours avec de la diarrhée. Quantité énorme de bacilles dans les organes, surtout dans la rate et le foie. Le deuxième pigeon succombe au bout de 25 jours. Il est très amaigri. Pas de tubercules dans les organes; beaucoup de bacilles dans la rate.

II. — On injecte 4 cc. d'une émulsion de culture aviaire dans la veine axillaire d'une poule adulte. Elle meurt au bout de 10 jours. Pas de tubercules apparents; beaucoup de bacilles dans le foie, la rate, très peu dans le poumon.

EXPLICATION DES FIGURES DE LA PLANCHE III

Fig. 1.

Culture en strie du bacille de la tuberculose aviaire sur sérum gélatinisé.

Fig. 2.

Culture en strie du bacille de la tuberculose humaine sur sérum.

Fig. 3.

Culture jeune (2 semaines) de tuberculose humaine sur gélose glycérinée.

Fig. 4.

Culture du même âge de tuberculose aviaire sur gélose glycérinée.

Fig. 5.

Culture âgée (6 semaines) de tuberculose humaine sur gélose glycérinée.

Fig. 6.

Culture du même âge du bacille de la tuberculose aviaire sur gélose glycérinée.

II

RECHERCHES

SUR L'ACTION PATHOGÈNE DU BACILLE LACTIQUE

Par **R. WURTZ** et **R. LEUDET** (de Rouen)

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR STRAUS)

Dans un travail intitulé : *Mémoire sur la fermentation appelée lactique*, lu à l'Académie des sciences en 1857[1], M. Pasteur mit en évidence, avec une sagacité et une sûreté de vues admirables, l'organisme de la fermentation lactique. C'est en observant une fermentation lactique ordinaire qu'il reconnut « au-dessus du dépôt de craie et de la matière azotée des taches d'une substance grise formant quelquefois zone à la surface du dépôt, ou collée à la paroi supérieure du vase où elle a été emportée par le mouvement gazeux ». M. Pasteur sema cette matière grise dans l'eau de levure, sucrée et additionnée de craie, et obtint ainsi les premières cultures de bacille lactique. Il décrivit la forme de cet organisme, il indiqua la nécessité d'une réaction neutre ou alcaline du liquide de culture et signala les réactions que la fermentation y développe. Les auteurs qui ont étudié, à la suite de M. Pasteur, le bacille lactique, n'ont ajouté que des points de détail à la description qu'il en avait donnée. En 1884, Hueppe[2], dans un mémoire très étendu, reprit l'étude du ferment lac-

1. *Ann. de chimie et de physique*, 3e série, t. LII, p. 404.
2. HUEPPE, *Recherches sur la décomposition du lait par les micro-organismes* (*Mittheilungen aus dem K. Gesundheitsamt*, 1884).

tique en y appliquant les ressources de la technique nouvelle. Il décrivit les caractères morphologiques et biologiques du bacille et l'aspect des différents milieux de culture où l'on peut ensemencer cet organisme.

L'année suivante, Escherich[1] vit, dans les selles des enfants et des animaux nourris de lait, un microbe qui s'y trouvait d'une façon constante, quoiqu'en nombre assez peu considérable. Sa forme se rapprochait beaucoup de celle du microbe décrit par Hueppe. Comme ce dernier bacille il coagulait aussi le lait avec formation d'acide lactique. Les caractères des cultures étaient également identiques. Bref, il y avait tant de points de ressemblance entre ce microbe et celui auquel Hueppe, après Pasteur, attribuait la fermentation lactique, qu'Escherich fut tenté de les identifier. Un seul point l'en empêcha, ce fut le pouvoir qu'avait le microbe des selles laiteuses de former des gaz en l'absence d'oxygène. Hueppe dit que la fermentation lactique ne peut s'effectuer dans le vide. Escherich, en s'appuyant seulement sur cette donnée, crut pouvoir faire une espèce à part du micro-organisme qu'il avait isolé et lui donna le nom de *bacillus lactis aerogenes*. Cette distinction était-elle fondée? Nous croyons pouvoir répondre par la négative, ainsi qu'on le verra un peu plus loin.

En entreprenant ce travail, nous nous sommes placés à un autre point de vue que les auteurs qui précèdent; nous nous sommes proposé de rechercher si ce bacille lactique, dont la diffusion dans l'atmosphère est extrême, ne posséderait point, outre sa propriété de former de l'acide lactique aux dépens du sucre de lait, une action pathogène chez les animaux et chez l'homme.

Cette recherche pourrait avoir des applications cliniques. On sait, et le fait a été surtout mis en évidence par les analyses de Bourget, que chez les malades présentant de la dilatation de l'estomac, le liquide contenu dans le ventricule dilaté contient une quantité considérable d'acide lactique. Il fallait donc se demander si le bacille lactique contenu dans

1. ESCHERICH, *Die Darmbacterien des Saüglings und ihre. Beziehung zur Physiologie der Verdanung* (*Fortschritte der Medicin*, p. 515, 1885).

ces estomacs dilatés ne sécréterait pas, aux dépens des matières protéiques qui y séjournent et y fermentent, des toxines. Ces matières toxiques pourraient peut-être jouer un rôle pathogénique dans la production de certains accidents observés dans la dilatation de l'estomac. Nous avons donc été conduits à rechercher si le bacille lactique développe, aux dépens des matières albuminoïdes, une substance toxique. Nos recherches ont eu pour résultat de montrer qu'en effet le bacille lactique exerce une action pathogène chez le lapin et le cobaye, et qu'il développe aux dépens des matières albuminoïdes, dans lesquelles on le cultive, une toxine dont les effets chez les animaux sont les mêmes que ceux que provoque l'inoculation de la culture vivante.

Nous donnerons d'abord un exposé rapide des caractères morphologiques et biologiques du bacille lactique, puis nous exposerons les résultats que nous avons obtenus par l'inoculation de cet organisme et des toxines qu'il sécrète aux animaux.

Culture du bacille lactique. — Nous avons isolé le bacille lactique qui a servi à nos recherches, du lait, par la méthode des cultures sur plaques. De nombreux échantillons de lait étaient laissés à l'air libre, à la température ordinaire, ou mis à l'étuve à 37° pendant quelques heures. Quand la réaction était devenue franchement acide, on en prélevait, avec l'anse du fil de platine, une trace que l'on semait dans la gélatine. Les plaques montrent généralement au bout de deux jours et même quelquefois moins, à la température de 20°, des quantités innombrables de colonies du bacille lactique qui s'y trouvent souvent à l'exclusion d'autres espèces microbiennes.

Le bacille lactique est un bacille court, épais, plus long que large (0μ,8 à 2μ de long sur 0μ,5 à 0μ,6 de large). Ce bâtonnet est légèrement rétréci à son milieu. Ordinairement isolés, les bacilles sont parfois disposés bout à bout, si bien qu'ils ont l'air de former une chaîne composée de deux ou plusieurs articles. Ils forment assez souvent de courts filaments. Ils sont immobiles. Les caractères des cultures du bacille lactique dans les différents milieux sont les suivants. Dans le bouillon peptonisé et légèrement alcalin, le développement se fait d'une façon abondante. Les tubes ensemencés et mis à l'étuve à 39° se

troublent au bout d'un temps très court. A la surface du liquide de culture se développe parfois une pellicule irisée, qui est d'autant plus épaisse que le temps de séjour à l'étuve a été plus long. Il se forme parfois des gaz, qui viennent se dégager à la surface du liquide en fines bulles. Ces gaz sont un mélange d'acide carbonique et d'hydrogène. La culture sur bouillon au bout d'un certain temps répand une odeur extrêmement fétide.

Les cultures sur gélatine par piqûre montrent le long du trait de petites sphères d'un blanc mat que l'on peut comparer à de petites perles. A l'orifice du trait d'ensemencement il se forme une saillie en forme de bouton sphérique ou ovalaire, d'un blanc grisâtre. Sur plaques, les colonies sont rondes, légèrement sphériques, d'un blanc de faïence. Au microscope, à un faible grossissement, ces colonies ont deux aspects différents, suivant qu'elles sont situées à la surface ou dans la profondeur de la gélatine. Les colonies superficielles présentent une coloration jaune ocre, les profondes une coloration brun noir. Toutes ces colonies sont extrêmement adhérentes à la gélatine et, pour cette raison, il est assez difficile de charger l'aiguille de platine. La gélatine n'est pas liquéfiée. Les cultures sur plaques exhalent la même odeur de chou pourri que dans le bouillon, mais elle est encore plus prononcée.

Sur gélose, il se forme un enduit très abondant, d'un blanc laiteux et d'aspect luisant. On trouve très souvent dans la profondeur de la gélose des bulles de gaz.

La culture sur sérum présente les mêmes caractères que la culture sur gélose.

Sur la pomme de terre, le bacille lactique se développe assez bien en produisant un enduit crémeux, d'un blanc jaunâtre. Au début, la surface de la pomme de terre paraît glacée, puis l'enduit ne tarde pas à faire saillie. Il devient plus foncé après un certain temps, en formant un revêtement de couleur café au lait clair au centre, plus foncé sur les bords. Le bacille lactique se cultive très bien dans l'urine stérilisée à 110°, qu'il trouble rapidement en l'acidifiant. Il se cultive très mal dans l'albumine de l'œuf. Il y détermine, au bout d'un temps assez long, un trouble, avec formation de bulles de gaz. Il s'y forme en outre de petites colonies sphériques peu abondantes, ana-

logues à celles qui se forment dans la gélatine. La réaction de tous ces milieux doit être neutre ou légèrement alcaline. Ce n'est cependant pas strictement nécessaire. Nous avons obtenu des cultures abondantes dans des bouillons faiblement acidulés par l'acide chlorhydrique ou l'acide lactique.

Semé dans le lait, qui est ensuite mis à l'étuve à 30°, le bacille lactique y détermine une coagulation au bout d'un jour. Le tube ou le flacon se prend en masse; au milieu de ce coagulum apparaissent quelques bulles d'acide carbonique, puis, au bout d'un certain temps, il y a rétraction du coagulum. Le caillot de caséine descend au fond du tube et un sérum presque incolore, acide, surnage au-dessus de la caséine; la matière grasse flotte à la surface. Il n'y a pas de modification de la caséine, qui n'est pas peptonifiée par la bactérie. D'après Hueppe une solution sucrée, ensemencée et mise à l'étuve à 31°, se trouble en deux heures avec un dépôt grisâtre un peu visqueux. Le liquide est devenu acide. La fermentation s'arrête au bout d'un certain temps, lorsque la limite maxima d'acidité est atteinte. Il faut alors, pour que la fermentation continue, ajouter à la culture du carbonate de chaux d'après la méthode indiquée il y a longtemps par Pelouze et Gélis. Il se forme alors du lactate de chaux et il se dégage de l'acide carbonique. Dans une solution de lactose pur, dans l'eau distillée stérilisée, nous n'avons pas pu, malgré des expériences réitérées, obtenir de culture. Il fallait, pour provoquer le départ de la fermentation dans ces milieux de culture, ajouter une trace de peptone.

Le bacille lactique peut vivre en l'absence d'oxygène. Ensemencé dans des tubes de gélatine ou de gélose privés d'air par l'ébullition prolongée dans un courant de gaz inerte, ce micro-organisme s'y développe abondamment en produisant de nombreuses bulles de gaz. Les expériences très nombreuses et variées que nous avons instituées à cet effet ne nous ont laissé aucun doute à ce sujet. Le long du trait d'inoculation il se forme, comme dans la gélatine en culture aérobie, une grande quantité de petites sphères blanches, semblables à des perles.

Le bacille lactique forme des spores; ces spores apparais-

sent comme des corpuscules sphériques, brillants, très réfringents, que l'on voit à l'une des extrémités du bâtonnet, rarement aux deux. Nous avons assez souvent constaté sur un même bâtonnet, sur les parties latérales et placés alternativement d'un côté et de l'autre, un, deux ou plusieurs points brillants, qui restaient incolores, tandis que le reste du bâtonnet fixait énergiquement la matière colorante. Le bacille lactique se colore bien par toutes les couleurs basiques d'aniline. Il ne se décolore pas par la méthode de Gram. Le bacille lactique offre peu de résistance à la chaleur. Il pousse encore assez bien à 44°. Hueppe détermine la limite maxima de la vie de ce micro-organisme à 45°,4. Au delà de cette température il est tué. Nous avons cherché quelle était la durée nécessaire pour stériliser un tube de bouillon ensemencé avec du bacille lactique et maintenu à 60°. Au bout d'une heure, les ensemencements sont encore fertiles, mais les cultures qui ont été exposées une heure et demie à cette température ont été constamment tuées, et les ensemencements faits avec ces cultures sont toujours restés stériles. Le bacille lactique est tué à 100°, en moins de cinq minutes.

Les caractères morphologiques et biologiques que nous venons d'exposer coïncident absolument avec la description qui en avait été donnée avant nous. Ils n'en diffèrent que sur un point : la possibilité, niée par Hueppe, de la vie anaérobie du bacille lactique, et la formation de gaz quand on le cultive dans le vide. Nous avons toujours eu des cultures abondantes, dans le vide, des différents échantillons de bacille lactique que nous avons isolés. Le caractère différentiel invoqué par Escherich pour distinguer le bacille lactique du bacillus lactis aerogenes semble donc ne pas exister. Ajoutons que la culture sur pomme de terre du bacille lactique, qui n'est décrite dans aucun auteur, a identiquement le même aspect que celle du bacillus lactis aerogenes. Nous concluons donc à l'identité des deux organismes, de par la similitude absolue des caractères et des cultures morphologiques.

Expériences sur les animaux. — Nous avons fait un grand nombre d'essais sur les animaux : lapins et cobayes. Les modes d'inoculation ont été variés : inoculation dans le sang,

dans le péritoine, la plèvre, inoculation sous la peau, et ingestion par la voie stomacale. Tous les animaux inoculés par ces différents modes sont morts au bout d'un temps variant de douze heures à quelques jours, suivant la dose de culture employée[1]. On retrouve le bacille dans le sang du cœur, le liquide de l'ascite quand l'injection a été intra-péritonéale, le foie et la rate. Dans trois cas, nous avons fait des injections à des mères pleines, qui ont succombé rapidement, et nous avons retrouvé le bacille lactique dans le sang du cœur des fœtus.

Les lésions macroscopiques que l'on trouve à l'autopsie sont assez marquées. Le tube digestif est frappé en première ligne. L'estomac est très souvent dilaté, même dans les cas d'inoculation intra-veineuse. Dans un cas (lapin V) l'estomac avait le volume des deux poings, et contenait, en quantité notable, de l'hydrogène que nous avons recueilli, ainsi que de l'acide carbonique. A la surface de la muqueuse, on voit souvent des hémorrhagies disséminées çà et là, mais siégeant surtout au voisinage de la grande courbure. Sur les coupes, on constate que la portion de muqueuse ulcérée forme une petite eschare noire et sèche. Elle est formée des glandes de la muqueuse et de leur trame conjonctive; les éléments ne se colorent plus. A la surface de ces taches, qui rappellent les ulcérations urémiques de l'estomac, le chorion présente de la distension des vaisseaux qui sont gorgés de sang, surtout les veines.

A côté de ces érosions, il existe souvent de la gastrite aiguë avec desquamation épithéliale étendue, et rougeur vive de la muqueuse. L'intestin grêle, surtout dans sa portion terminale, est énormément dilaté et distendu. Dans les cas le plus rapidement mortels, on constatait une diarrhée sanguinolente, coïncidant avec une injection, une rougeur intense de la paroi intestinale et des hémorrhagies capillaires. Tous les autres organes, reins, poumons, foie, cœur, présentaient, à des

1. A certains de ces animaux, nous avons injecté ou fait ingérer, en même temps que le bacille lactique, du sucre de lait. Les effets pathogènes n'ont pas été plus marqués dans ces cas que dans ceux où les animaux n'avaient point absorbé de lactose.

degrés divers, des lésions de congestion. Dans les cas d'injection intra-péritonéale, il y a toujours de l'état poisseux de la séreuse abdominale avec production assez abondante d'ascite. Le liquide d'ascite est très virulent. Les ganglions inguinaux sont rouges et tuméfiés. Ils contiennent le bacille lactique. Il y a de l'albumine dans les urines.

Quant aux symptômes présentés par les animaux, ils consistent en un état d'abattement après l'injection, l'animal reste immobile, le poil hérissé. Il ne mange pas. Il y a de la diarrhée, parfois un ballonnement considérable du ventre, et surtout un amaigrissement extrêmement rapide. Escherich, avec son bacillus lactis aerogenes, a obtenu des faits analogues; d'après lui, les lésions qu'il déterminait étaient semblables à celles que produit l'injection du bacillus coli communis, mais moins intenses.

C'est ce que nous avons également constaté, et nous pensons que c'est un trait de similitude à ajouter à ceux que nous avons décrits entre le bacille lactique et le bacillus lactis aerogenes.

Les lésions et les symptômes que nous venons de décrire, nous les avons reproduits chez les animaux par l'injection de cultures pures, privées de leur micro-organisme par la filtration, ou rendues stériles par l'exposition à 60° pendant une heure et demie. Il est assez difficile d'en obtenir des quantités considérables. La culture de bacille lactique dans le bouillon est en effet d'une viscosité remarquable. Si on la filtre sur un filtre Chamberland, soit en faisant le vide, soit en employant la pression, on n'obtient qu'une trentaine de centimètres cubes, et au bout de quelques minutes la filtration est complètement interrompue.

Nous avons surtout opéré sur des cobayes par injection intra-péritonéale. La dose minima de culture stérilisée soit par le filtre, soit par la chaleur, a été de 4 centimètres cubes. Elle a amené la mort en un laps de temps variant de 3 à 6 jours. Les animaux, après l'injection, se mettent en boule, le poil hérissé. Ils ne mangent plus, ont souvent la diarrhée et maigrissent avec une extrême rapidité. Les lésions trouvées à l'autopsie sont identiques à celles produites par l'injection de

cultures vivantes. Elles sont cependant un peu moins marquées. Ce sont des lésions de congestion intense. Dans les reins en particulier on constate au microscope une distension considérable des capillaires sanguins. Il y a apoplexie glomérulaire, avec exsudat albumineux inconstant. Dans le cœur, mêmes lésions de congestion intense, avec, çà et là, des hémorrhagies interstitielles ayant dissocié les fibres musculaires.

La présence de cette matière toxique semble dépendre absolument des matières albuminoïdes du bouillon peptonisé que nous avons employé. Elle semble, même dans les cas d'inoculation de cultures vivantes, jouer un rôle adjuvant considérable dans la production de la mort. En effet, si l'on sème le bacille lactique dans un milieu ne contenant pas de matières albuminoïdes, tel que le suivant[1] : on aura, quoique assez lentement, un développement, avec production de gaz assez abondante. Un centimètre cube de cette culture, injectée dans le péritoine d'un cobaye, ne le tue qu'au bout de 12 jours. Si l'on ressème, dans du bouillon peptonisé ordinaire, cette culture si peu active, et que l'on en injecte un centimètre cube à un cobaye, ce second animal meurt en 12 à 18 heures. Le même micro-organisme, cultivé dans un liquide à peine organique, ou dans un bouillon riche en matières protéiques, aura des effets pathogènes tout à fait dissemblables, dus à l'action de la matière toxique sécrétée par le bacille dans un milieu albuminoïde. Du reste, les animaux inoculés avec de faibles doses de cultures vivantes, et qui sont morts au bout d'un temps assez long, ne présentaient plus de bacilles dans le sang du cœur.

Nous n'avons pas pu, jusqu'à présent, isoler cette substance toxique à l'état de pureté. Elle résiste assez bien à la chaleur. Une culture dans le bouillon, mise à l'autoclave à

		grammes.
1.	Eau	1000
	Glycérine	50
	Phosphate de potasse	0,5
	Sulfate de magnésie	0,25
	Carbonate de chaux	10
	Tartrate d'ammoniaque	1

110° pendant 10 minutes, tue encore les animaux par injection intra-péritonéale d'une dose de 4 cc., mais dans un temps beaucoup plus long que la même culture rendue stérile par l'exposition à 60°.

Les différents traitements que nous avons fait subir aux cultures dans le bouillon, pour essayer d'isoler la matière toxique qui y est contenue, n'ont donné que des produits qui, à la vérité, tuent les animaux, mais d'une façon bien moins sûre et bien moins rapide que le bouillon de culture stérilisé soit par le filtre, soit par la chaleur. Il est probable que les traitements successifs altèrent cette matière toxique. Ces traitements ont été les suivants :

A. On évaporait dans le vide la culture de bacille lactique dans du bouillon. Le résidu était repris par l'alcool absolu. Les portions solubles dans l'alcool, évaporées et reprises par l'eau, puis injectées à des cobayes, à dose assez considérable (1 cent. cube de l'extrait alcoolique évaporé et dissous dans l'eau), ont amené la mort au bout de 22 jours seulement. La portion insoluble dans l'alcool a été reprise par l'eau à 50°. Les parties solubles dans l'eau ont été injectées après dialyse, dans le péritoine de 2 cobayes, qui sont morts au bout de 6 et 9 jours sans lésions macroscopiques apparentes.

B. Un litre de culture pure de bouillon lactique a été traité par le sulfate d'ammoniaque cristallisé jusqu'à sursaturation. Il se produit au bout de quelques heures un précipité floconneux assez peu abondant. Ce précipité filtré a été repris par l'eau. Il n'y est pas complètement soluble. La partie soluble dans l'eau a été dialysée jusqu'à complète séparation du sulfate d'ammoniaque. Ni cette partie soluble ni la matière grisâtre insoluble dans l'eau et précipitée par le sulfate d'ammoniaque ne jouissent de propriétés toxiques.

C. Il en est de même des substances que nous avons obtenues en évaporant le bouillon à basse température et reprenant le résidu par la glycérine. On précipitait l'extrait glycérique par l'alcool fort, et on filtrait au bout d'un temps assez court, de façon que l'alcool ne restât point trop longtemps en contact avec le précipité. Ce précipité, recueilli sur un filtre et repris par l'eau, n'y est que très peu soluble. Il ne se redis-

sont pas non plus entièrement dans la glycérine. Le traitement par l'alcool a donc rendu insolubles dans l'eau et la glycérine les parties qui s'y dissolvaient auparavant. Quoi qu'il en soit, ni la partie soluble dans l'eau, après dialyse, ni la partie insoluble ne se sont montrées actives.

Enfin nous avons injecté dans le péritoine, après stérilisation à 60°, ces amas grisâtres qui forment un dépôt très abondant au fond des vieilles cultures de bouillon lactique, et que nous avions lavés sur un filtre Chamberland afin de les débarrasser de toute trace de bouillon. L'inoculation de cette matière grise, composée d'amas de bacilles, dans le péritoine de cobayes, en grande quantité, n'a pas donné non plus de résultats.

Ces essais ayant pour but de déterminer la nature précise de la toxine trouvée par nous n'ont donc pas donné de résultats satisfaisants. Il est cependant un point assez intéressant au point de vue chimique, que nous avons constaté au cours de cette étude, c'est la formation presque constante d'une quantité notable d'ammoniaque dans le bouillon peptonisé ordinaire ou dans une solution alcaline de peptones ensemencés avec le bacille de l'acide lactique. Les tubes de bouillons additionnés de glucose, de lactose ou de glycérine deviennent rapidement acides après ensemencement de bacille lactique.

Dans une solution de peptone alcalinisée avec la soude et qui ne contient point d'hydrates de carbone ni de glycérine, la réaction devient alcaline au bout de vingt-quatre heures déjà, et cette réaction alcaline s'accentue de plus en plus. Si l'on chauffe un tube contenant une culture un peu vieille de ce bacille lactique et qu'on mette à la partie supérieure du tube un morceau de papier de tournesol rouge mouillé, on le voit rapidement devenir bleu. L'odeur qui se dégage en même temps est très fétide. Pour déterminer la nature de cette base volatile, nous avons distillé, dans le vide, à basse température, une culture de bacille lactique dans une solution alcaline de peptones en recueillant les produits de la distillation dans l'acide chlorhydrique faible. Le chlorhydrate que nous avons ainsi obtenu a montré les formes caractéristiques du chlorhydrate d'ammoniaque, en feuilles de fougère. Nous avons également obtenu, par addition de chlorure de platine, les octa-

èdres typiques du chloroplatinate d'ammonium. Mais l'ammoniaque n'est pas seule dans ce produit. Il y a d'autres matières très odorantes, qui passent en même temps à la distillation, et dont l'odeur rappelle celle du scatol ou de l'indol. Nous n'avons pas pu démontrer la présence de l'indol, par l'acide nitrique fumant, ni dans le bouillon même, ni dans les produits distillés. Quoi qu'il en soit, il se forme une quantité notable d'ammoniaque et peut-être d'amines dans le bouillon lactique, et ces produits basiques doivent probablement jouer un certain rôle dans l'action toxique que nous avons constatée dans ce bouillon. Toutefois, cette action toxique n'est pas due à l'ammoniaque seule. Nous nous en sommes assurés en injectant à des cobayes une quantité d'ammoniaque dix fois plus considérable qne celle contenue dans la dose de bouillon lactique filtré, nécessaire pour tuer ces animaux. Ils n'en ont ressenti aucun effet.

Cette constatation faite, est-il possible d'en tirer des déductions au point de vue de la pathologie humaine? Se passe-t-il des réactions du même ordre chez les individus dont l'estomac ou l'intestin contient ce bacille en quantité notable? Le contenu stomacal ou intestinal est-il apte à donner lieu à des fermentations lactiques semblables à celles que nous avons étudiées dans les tubes de bouillon? Nous rappellerons que nous avons entrepris notre travail pour voir si cette hypothèse avait quelque chose de justifié. Il nous a été malheureusement impossible, au cours de ce travail, de nous procurer du liquide contenu dans des estomacs dilatés (chez des neurasthéniques entre autres), et de voir si, en stérilisant ce liquide par le filtre et en l'injectant à des animaux, on pourrait provoquer des symptômes et des lésions analogues à celles que produit l'injection du bouillon lactique stérilisé. Si nous avons dû nous borner à des expériences faites *in vitro*, nous croyons cependant avoir mis en lumière des faits assez intéressants, pouvant ouvrir la voie à des recherches ultérieures dirigées dans le sens que nous indiquons.

Nous nous contentons aujourd'hui de tirer de nos expériences les conclusions suivantes.

CONCLUSIONS

1° Les cultures du bacille lactique possèdent une action pathogène chez le cobaye et le lapin.

2° Si au lieu de le cultiver dans une solution de lactose ou dans du lait, où il forme en quantité abondante de l'acide lactique, on le cultive dans le bouillon ou dans une solution de peptone, la culture présente une réaction alcaline. Elle contient, outre de l'ammoniaque, une toxine énergique, dont les effets chez les animaux sont les mêmes que ceux que provoque l'inoculation de la culture vivante.

3° Il y aurait lieu de rechercher si une fermentation de cette nature, aboutissant à la production de cette toxine, ne s'effectue pas dans certaines maladies du tube digestif, dans la dilatation de l'estomac en particulier.

EXPÉRIENCES

Inoculations de culture pure dans le péritoine.

Cobaye I. — Cet animal reçoit dans le péritoine 5 cc. d'une solution au dixième de sucre de lait, ensemencée avec deux gouttes de culture du bacille lactique dans le bouillon.

Autopsie. — Infiltration hémorrhagique des ganglions inguinaux qui contiennent quelques bacilles; la sérosité péritonéale en contient une grande quantité.

4 tubes de gélose ensemencés avec le sang du cœur donnent un développement abondant du bacille lactique.

Cobaye II. — 375 grammes; même injection qu'au cobaye I, le même jour. Le lendemain, il est paraplégique et se meut avec difficulté. Mort après 15 heures.

Autopsie. — Comme chez le cobaye I, on trouve dans le péritoine une sérosité abondante ressemblant à du pus séreux; au microscope, ce liquide constitue une culture pure de bacilles lactiques en énorme quantité avec quelques leucocytes.

Cobaye III. — Le 5 mars, injection dans le péritoine de 1 cc. de culture dans du bouillon additionné de sucre de lait. — Mort en 24 heures le 6 mars; ballonnement considérable du ventre; accidents identiques à ceux des précédents cobayes; paraplégie, contracture des muscles du cou.

Autopsie. — Intestin grêle, à sa partie terminale, et gros intestin

quadruples de volume. Estomac dilaté; surface interne congestionnée; au niveau de la grande courbure deux ou trois petites hémorrhagies. Poumons, nombreuses taches sanguinolentes, confluentes (aspect sablé). Rate grosse. — Capsules surrénales très hypertrophiées, rouges. Le sang du cœur a donné lieu à un développement abondant du bacille lactique.

COBAYE IV. — Poids : 470 grammes; le 6 mars, on injecte dans le péritoine 1 cc. de bouillon où l'on a délayé une anse de culture sur gélose du sang du cobaye II.

Le lendemain le ventre est un peu ballonné; l'animal est légèrement paraplégique. Mort le 27 mars, très amaigri. Poids = 395 grammes.

Autopsie. — L'estomac contient quelques caillots sanguinolents, appendus aux plis de la muqueuse. Reins et capsules surrénales très gros et très rouges. Gros intestin distendu.

L'ensemencement du sang du cœur est resté stérile.

COBAYE V. — Poids 500 grammes. Le 13 mars, injection de 1 cc. de culture dans du bouillon ordinaire. Mort en 48 heures.

Autopsie. — Hémorrhagie vulvaire; dans le muscle droit de l'abdomen hémorrhagie de la largeur d'une pièce de deux francs. Dans le péritoine sérosité louche, roussâtre, assez abondante. Estomac, hémorrhagies sous-muqueuses; au niveau de la petite courbure, deux petits foyers apoplectiques de la grosseur d'un grain de millet, un troisième au niveau de la grande courbure.

L'ensemencement du sang du cœur a donné des cultures pures.

COBAYE VI. — Poids 475 grammes. Le 13 mars même injection qu'au cobaye V. L'animal meurt le lendemain avec une raideur musculaire très marquée.

Autopsie. — Péritonite, ascite. Intestin rouge très injecté. Estomac injecté, très légèrement distendu; au niveau de la grande courbure une ou deux petites hémorrhagies.

L'ensemencement du sang a donné des cultures pures.

COBAYE VII. — Le 14 mars, injection dans le péritoine de 1 cc. de sérosité de l'ascite du cobaye VI. Mort en 12 heures.

Autopsie. — Péritonite légère; intestin rouge; estomac très injecté; quelques légères hémorrhagies le long de la grande courbure.

Le sang du cœur contenait des bacilles.

COBAYE VIII. — Poids initial 520 grammes. A la mort, 335 grammes. On injecte le 16 mars, dans le péritoine, deux gouttes de la sérosité péritonéale du cobaye V. Mort le 25 mars.

Autopsie. — Estomac légèrement augmenté de volume, surface interne rouge, avec quelques hémorrhagies dans les poumons. Poumons, quelques noyaux de broncho-pneumonie.

Le sang ensemencé sur gélose donne, mais lentement, des cultures pures de bacille lactique.

COBAYE IX. — Poids initial, 545 grammes. A la mort, 350 grammes.

Le 16 mars, injection dans le péritoine d'une seringue de culture dans l'urine du bacille lactique. Mort le 24 mars.

Autopsie. — Adénite inguinale, rougeur interne des muscles abdominaux. Péritonite légère. Distension intestinale. Estomac très aminci au niveau du pylore, injection le long de la petite courbure. Bronchopneumonie. Bacilles dans le sang du cœur.

Cobaye X. — Poids 670 grammes. Le 20 mars, injection dans le péritoine de 4 cc. de bouillon. Mort en 12 heures.

Autopsie. — Péritoine, intestin, surface externe de l'estomac très injectés : hémorrhagies à la surface interne près de la grande courbure. Rate grosse.

Le sang du cœur a donné des cultures pures.

Cobaye XI. — Poids 625 grammes. Le 20 mars, même injection qu'au cobaye X. Mort en 24 heures.

Autopsie identique à la précédente, sauf une ascite assez considérable.

Le sang du cœur ensemencé a donné des cultures pures.

Cobaye XIV. — Poids 460 grammes. Le 21 mars, injection de 2 divisions de la seringue de sérosité péritonéale du cobaye XI dans le péritoine. Mort le lendemain.

Autopsie. — Au point d'injection, hémorrhagie intra-musculaire. Dans le péritoine, épanchement sanguinolent. A l'estomac, hémorrhagie en nappe le long de la grande courbure ; près du pylore deux hémorrhagies sous-muqueuses. Les replis de la muqueuse stomacale sont complètement effacés. Il y a distension de l'estomac.

Le sang du cœur a donné des cultures pures.

Cobaye XV. — Poids initial, 495 grammes. A la mort, 360 grammes. Le 28 mars, on injecte sous la peau du ventre 1 cc. de culture pure dans le bouillon. Mort au bout de 5 jours. Abcès sous-cutané au point d'inoculation. Les lésions macroscopiques ne diffèrent en rien des précédentes.

Le sang du cœur contient le bacille lactique.

Cobaye XVI. — Poids initial 510 grammes, à la mort? Le 2 avril, on injecte dans la plèvre 1 cc. de culture dans le bouillon. L'animal maigrit et meurt au bout de 28 jours. Mêmes lésions macroscopiques. Le sang du cœur ne contient pas de bacilles.

Ingestion de carbonate de soude et de culture.

Cobaye XVII. — Poids initial 670 grammes, à la mort 460 grammes.

Le 25 mars on injecte dans l'estomac par la sonde 10 cc. de solution de carbonate de soude à 5 p. 100, puis le contenu d'un tube de culture dans le bouillon ordinaire, environ 6 cc.

28. L'animal est abattu, le poil hérissé ; le ventre est gonflé et douloureux.

29. Paraplégie légère. Météorisme considérable pendant une hui-

taine de jours. L'animal se rétablit en apparence et ne succombe qu'après 28 jours, le 2 mai.

Autopsie. — L'intestin grêle est très rétracté ; le gros intestin énormément dilaté. Estomac un peu distendu ; les plis de la muqueuse stomacale sont effacés par endroits ; vers le pylore, sur les villosités quatre ou cinq petites hémorrhagies punctiformes. Reins gros, violacés. Les coupes microscopiques montrent des lésions de congestion que nous avons décrites. Pas de bacilles dans le sang du cœur ni dans les différents viscères.

Inoculations intra-veineuses.

Lapin I. — Poids initial : 2 kilogrammes ; à la mort, après amaigrissement progressif, 1 400 grammes.

Le 28 février, on introduit dans l'estomac de ce lapin 10 grammes de sucre de lait et on lui injecte par la veine de l'oreille, en même temps, 6 cc. de culture dans du bouillon.

Aussitôt après l'injection, l'animal semble un peu anhélant et se meut avec quelque difficulté.

2 mars. L'oreille gauche tombe complètement. En même temps la tête de l'animal exécute continuellement des mouvements de va-et-vient dans le sens latéral. Il y a, de plus, contracture des muscles du côté droit du cou, et nystagmus bilatéral. Parésie du train postérieur.

3 mars. Les mouvements de latéralité du cou sont moins prononcés. Il y a contracture des muscles du thorax. Température rectale 39°,2.

4 mars. Injection dans l'estomac d'une nouvelle quantité de sucre de lait (10 grammes).

8 mars. Mort dans un état de raideur extrême ; tenu par les pattes de derrière et incliné, il reste presque droit ; amaigrissement squelettique.

Les frottis de la rate et du foie, dans le sang, ne montrent que quelques rares bacilles. Dans la sérosité péritonéale, il y en a davantage ; les cultures de sang du cœur sur gélose poussent très lentement, avec formation assez abondante de bulles de gaz.

Lapin II. — Poids initial 1 800 grammes, à la mort 1 185 grammes.

On injecte le 2 mars dans la veine de l'oreille gauche une solution contenant 6 grammes de sucre de lait et 4 cc. de culture pure dans le bouillon.

16 mars. L'animal a le train de derrière paralysé. Il se laisse mettre dans toutes les positions sans se débattre. Mort le 17 mars.

Autopsie. — Gastrite avec ecchymoses et épaississement notable de la muqueuse de toute la région pylorique. Mêmes lésions de congestion des autres viscères. Le sang du cœur a donné, après ensemencement, des cultures pures.

Lapin III. — Poids initial 1 800 grammes, à la mort 1 050 grammes.

Injection le 5 mars, dans l'oreille gauche, de 4 cc. de culture dans le bouillon. Mort le 29 mars.

Autopsie. — Émaciation extrême. L'estomac n'est pas distendu. Traces de péritonite adhésive à sa surface externe, sur la paroi antérieure. La surface de la muqueuse est rouge. Pas d'autres particularités macroscopiques à signaler. Ni le sang du cœur ni les différents viscères ne contenaient le bacille lactique.

Lapin IV. — Poids initial 2 025 grammes, à la mort 1 430 grammes.

Injection dans la veine de l'oreille gauche de 6 cc. et demi de culture dans le bouillon, le 20 mars. Mort le 29 avec une très forte diarrhée.

Autopsie. — Le gros intestin est très distendu et fortement congestionné. Mêmes lésions stomacales que les lapins précédents. Pas de bacilles dans le sang du cœur ni dans les autres organes.

Lapin V. — Poids initial 1 880 grammes. A la mort 1 470.

Le 9 mars, injection dans la veine de l'oreille de 5 cc. de culture dans le bouillon et injection par la voie stomacale de 5 grammes de sucre de lait.

10 mars. L'animal est un peu abattu.

11 mars. Mort. Météorisme excessif. Raideur très marquée des quatre membres et de la tête.

Autopsie. — Distension énorme de l'estomac. Le gaz est recueilli. C'est un mélange d'hydrogène avec un peu d'acide carbonique. La surface interne montre de nombreuses taches noires, le plus souvent rondes et dues à une trentaine de foyers apoplectiques de sang coagulé, creusés dans la muqueuse ; les plus gros ont l'épaisseur d'une lentille ; les plus petits sont punctiformes. Gastrite suraiguë au voisinage de ces taches.

L'intestin grêle, surtout le jéjunum et l'iléon, sont très rouges, enflammés, injectés.

Gros intestin entier, énormément dilaté.

Péritoine macéré. Ascite légère, nombreux bacilles.

Foie assez gros, décoloré, pâle, comme lavé. 3 tubes de gélose sont semés avec le sang du cœur : un seul de ces trois tubes donne des colonies, très peu abondantes.

Lapin VI. — Poids initial 1 955, à la mort 1 350.

Le 12 mars. Ingestion par la voie stomacale de 10 grammes de sucre de lait ; en même temps injection dans la veine de l'oreille de 4 cc. et demi de culture dans du bouillon.

Mort en 12 jours, le 24 mars. Émaciation considérable.

Autopsie. — Péritoine adhère d'une part à la partie supérieure de la vessie, de l'autre au gros intestin et à la paroi. Gros intestin considérablement dilaté. Épiploon rouge, injecté. Rate petite. Estomac dilaté, basculé. Petites hémorrhagies punctiformes le long de la grande courbure ; desquamation épithéliale.

Noyaux de broncho-pneumonie.

Le sang du cœur ne contenait pas de bacilles.

Inoculation de cultures filtrées dans le péritoine.

Cobaye XVIII. — Poids initial 575 grammes, à la mort 520 grammes.

On injecte le 21 mars dans le péritoine 10 cc. d'une culture dans le bouillon filtré au filtre Chamberland. Le lendemain l'animal semble assez malade; il est roulé en boule. Mort le 25.

Autopsie. — Ascite (pas de microbes dans la sérosité). Péritoine, intestin rouges. Rate grosse. Reins gros, hémorrhagiques. Ganglions de l'aine tuméfiés. Les coupes microscopiques montrent les lésions décrites plus haut. Le sang du cœur ne contient aucun micro-organisme, ainsi que nous nous en sommes assurés par la culture.

Cobaye XIX. — Poids initial 685 grammes. Le 21 mars, inoculation de 8 cc. *de bouillon filtré.* Mort le 23 mars.

Autopsie. — Le foie est augmenté de volume; presque aspect du foie muscade. Estomac dilaté ; piqueté hémorrhagique. A la face postérieure une multitude de petites eschares noirâtres; sur la face antérieure, principalement du côté du pylore, hémorrhagie sous-muqueuse étendue en nappe. La paroi stomacale semble amincie; entre les tuniques muqueuse et musculeuse infiltration hémorrhagique.

Les ensemencements du sang du cœur sont restés stériles.

Lapin VIII. — Poids initial 1 685 grammes, à la mort 1 160 grammes.

Injection dans la veine de l'oreille de 25 cc. de culture dans le bouillon, filtré au filtre de Chamberland le 26 mars.

L'animal maigrit d'une façon constante et meurt le 30 mai, après avoir perdu 525 grammes de son poids.

L'émaciation est extrême. Il n'y a d'autres lésions microscopiques à l'autopsie qu'une congestion intense de l'intestin grêle.

Les lésions microscopiques, après durcissement des pièces dans l'acide osmique, n'ont montré autre chose que les lésions de congestion habituelles. L'ensemencement du sang du cœur n'a donné lieu à aucun développement.

Inoculation dans le péritoine de cultures stérilisées par la chaleur.

Lapin XI. — Poids initial 1 820 grammes.

On injecte dans le péritoine 9 cc. de bouillon stérilisé (2 avril) par un séjour de 5 minutes à 100°.

L'animal, qui était une femelle pleine, a avorté avant de succomber.

Autopsie. — Contracture extrême, pattes en adduction, ventre très ballonné.

Ascite légère. Tout l'intestin est énormément dilaté; piqueté hémorrhagique très marqué, avec hémorrhagies capillaires; le contenu intestinal est diarrhéique, les matières fécales sont mêlées de sang. L'estomac est distendu; congestion des deux poumons.

Lapin X. — Poids 1 850 grammes. Le 2 avril, même inoculation qu'au n° IX.

Mort le 3 avril. Même contracture. Péritonite adhésive. Estomac très dilaté, avec quelques petites hémorrhagies à sa surface interne.

Cobaye XX. — Poids 425 grammes. Le 28 mars injection dans le péritoine de 4 cc. et demi de bouillon stérilisé par la chaleur à 60°. Mort le 31 mars.

Autopsie. — Péritoine un peu rouge et chagriné. Estomac normal. Poumons très congestionnés. Reins gorgés de sang. Il y a de l'albumine dans l'urine.

Le sang ne contient aucun micro-organisme.

Cobaye XXI. — Poids 420 grammes. Le même jour, même inoculation. Mort le 2 avril.

Autopsie. — Congestion de tous les organes comme chez le cobaye XX. Mêmes résultats négatifs de l'ensemencement du sang du cœur.

Cobaye XXII. — Poids initial 610 grammes. A la mort 460 grammes. Le 9 avril, injection dans le péritoine de 4 cc. du même bouillon stérilisé. Mort le 27 avril.

Autopsie. — Congestion intense des reins. Les autres viscères ne présentent rien d'anormal.

Le sang du cœur ne contient aucun micro-organisme.

Cobaye XXIII. — Poids initial 415 grammes. A la mort 275. Même inoculation que le cobaye XXII, faite le même jour. Mort le 21 avril.

Comme le précédent, l'autopsie ne montre que peu de lésions macroscopiques. Les coupes ont montré les lésions de congestion habituelles.

III

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

FIÈVRE CONSÉCUTIVE A L'OBLITÉRATION VASCULAIRE

SANS INTERVENTION MICROBIENNE

(Étude expérimentale des produits solubles pyrétogènes sécrétés par les cellules en voie de nécrobiose.)

Par MM.

Michel GANGOLPHE et **J. COURMONT**[1]

Le fait qu'en dehors de toute cause appréciable d'infection, des opérés ou des blessés peuvent offrir une élévation de température variable, plus ou moins persistante, a frappé depuis longtemps les chirurgiens. On incrimina d'abord les diverses substances employées pour le pansement. Sonnenburg, Küster (1879), invoquèrent l'empoisonnement par l'acide phénique. Les recherches d'Edelberg[2], après celles de Woldemer, Hoffmann, Huxmann, démontrèrent l'inexactitude de cette opinion.

Pour l'iodoforme (Kœnig, Frischmann, Kœberle), le sublimé (Bazin, Hallopeau, Maurer), il en fut à peu près de même. De ces diverses observations, on dut conclure que l'acide phénique[3], l'iodoforme, le sublimé, introduits dans l'organisme à doses considérables ou accumulés par un usage

1. Travail du laboratoire de M. le professeur Arloing.
2. *Deutsche Zeitschrift für Chir.* Bd. XIII.
3. Genzmer et Volkmann. *Sammlung klinisch. Vortr.*

très prolongé, peuvent amener une fièvre d'intoxication, mais s'accompagnant alors de symptômes d'empoisonnement manifeste; de faibles doses abaissent, au contraire, la température. La fièvre qui commence peu de temps après le traumatisme, c'est-à-dire lorsque la quantité de substance absorbée est encore très faible, ne peut être attribuée à l'action des antiseptiques; plus tard les phénomènes d'intoxication empêchent la confusion.

Il faut encore rejeter de la pathogénie d'une fièvre *amicrobienne* l'influence du refroidissement du sujet (Credé) et de la chloroformisation (Billroth). L'hyperthermie réactionnelle, invoquée dans ces cas par Billroth, ne se présente pas (Edelberg).

Avouons, du reste, que, malgré l'autorité et la pratique rigoureusement antiseptique des chirurgiens qui publiaient la relation d'hyperthermies aseptiques, on pouvait conserver quelques doutes et se demander s'il n'y avait pas là simplement de l'infection plus ou moins atténuée. On sait, en effet, que la réunion immédiate, l'absence de suppuration ne sont pas des preuves absolues d'asepsie.

C'est avec raison que Weber, Bergmann, Verneuil attribuaient une origine infectieuse à un grand nombre de fièvres dites traumatiques.

L'examen rigoureux des observations publiées restreint donc de plus en plus le nombre de celles qui méritent d'être, à juste titre, considérées comme exemples d'hyperthermies ne relevant pas d'une infection. Cependant, parmi celles-ci nous devons mettre en première ligne les observations de fièvre constatée dans les cas de fractures sous-cutanées.

Dans un précédent mémoire nous avons exposé complètement l'état de cette question et indiqué longuement les diverses hypothèses dont elle a été le point de départ. Nous les rappellerons sommairement. Pour Famechon il s'agirait d'une simple exagération des phénomènes nutritifs qui accompagnent la formation du cal, et Demisch aurait remarqué une consolidation plus rapide dans les fractures fébriles. MM. Verneuil et Maunoury ont incriminé des lésions articulaires concomitantes (soit fissures pénétrant dans les articulations, soit

entorse). C'est une question de plus à résoudre et non une explication plausible.

La substance thermogène serait pour Billroth la leucine, élément normal de la lymphe; mais la majorité des auteurs (Köhler, Edelberg, Angerer, Riedel) admet l'influence du fibrin-ferment. Comme on le sait, ce corps, découvert par Schmidt, aurait la propriété de faire coaguler le sang et ne se trouve jamais à l'état de liberté dans le courant sanguin, il se forme, aux dépens des globules blancs, quand le sang est stagnant ou extravasé. La résorption de ce fibrin-ferment ne peut être la cause unique de l'hyperthermie, car on trouve de la fièvre même dans les cas où il n'y a pas d'épanchement (Demisch, Hertzberg).

Volkmann, qui a publié des observations du même genre, n'admet pas la puissance pyrétogène du fibrin-ferment; pour lui la fièvre serait due à la résorption des détritus des éléments anatomiques dont la vitalité a été abolie ou compromise par le traumatisme.

Cette dernière opinion se rapproche beaucoup de la vérité.

Les observations et les expériences consignées plus loin nous ont conduit à lui substituer la formule suivante : *L'oblitération vasculaire, le plus souvent d'ailleurs consécutive au traumatisme, entraîne des troubles de nutrition des éléments cellulaires qui, se nécrobiosant, sécrètent en abondance des substances pyrétogènes dont la résorption produit l'hyperthermie.*

Cette idée que les éléments de l'organisme peuvent, sans intervention microbienne, sécréter des substances pyrétogènes, ressort d'un assez grand nombre de faits cliniques ou expérimentaux connus depuis quelques années. Pour ne citer qu'une expérience célèbre, M. Lépine[1] a constaté une élévation considérable de la température centrale du chien, lorsqu'on empêche l'écoulement des urines en obturant les uretères de cet animal par un liquide soumis à une pression suffisante. Dès 1883[2] M. Lépine admettait d'ailleurs l'existence d'une matière pyrétogène fabriquée par l'organisme.

1. *Revue de médecine*, 1889.
2. Annotations du Traité des maladies des reins de Bartel, p. 621.

Cette hypothèse a reçu depuis lors une confirmation expérimentale et une formule plus précise à la suite des publications de MM. Roux, Bouchard et Charrin.

Nous laisserons complètement de côté les expériences de M. Roussy, qui, pour avoir tenté d'élucider la question des substances pyrétogènes, n'ont cependant pas de rapport avec la fièvre amicrobienne.

M. Roux fait naître une augmentation de température en injectant des extraits alcooliques de rates saines. MM. Bouchard et Charrin obtiennent de l'hyperthermie avec du bouillon, qui ne contient en somme que des produits fabriqués par les tissus en dehors de toute intervention microbienne. M. Charrin[1] conclut que « les cellules de l'organisme, aussi bien que les cellules microbiennes, sont capables de donner naissance à des corps thermogènes ».

En résumé, on sait, mais d'une façon assez vague, que les cellules de l'organisme peuvent sécréter des produits solubles pyrétogènes; on connaît mal ces produits et on ne sait rien sur les conditions essentielles à leur production.

Nous avons voulu, dans le présent travail, présenter quelques observations cliniques où la gangrène amicrobienne par oblitération vasculaire, où la nécrobiose en un mot s'est accompagnée d'une élévation notable de température, et faire une étude détaillée des produits solubles pyrétogènes qui dans ces conditions toutes spéciales sont sécrétés en grande abondance. Il ressortira de cet ensemble de faits que *l'élévation de température, constatée chez les malades atteints de gangrène non microbienne à la suite d'une oblitération vasculaire, est due à une abondante sécrétion de produits solubles pyrétogènes par les tissus en voie de nécrobiose.*

CHAPITRE PREMIER

OBSERVATIONS CLINIQUES

Ire Observation. — En 1888, pendant que nous remplacions M. le professeur Poncet, on amena dans la salle Saint-Louis un homme

1. Élévations thermiques d'origine cellulaire. (*Arch. de physiol.*, 1889.)

vigoureux, atteint d'une violente contusion à la partie inféro-interne de la cuisse droite. Il avait été renversé par un tonneau qui lui avait roulé sur la jambe.

L'examen de la région ne permit pas de découvrir de plaie ; la peau ne présentait pas la moindre écorchure : ecchymose étendue avec épanchement sanguin sous-cutané considérable dans le creux poplité ; les battements de la pédieuse, de la tibiale postérieure et de la poplitée sont entièrement supprimés. On sent la fémorale dans son quart inférieur. Le pied est refroidi, d'une teinte pâle, livide ; pas d'œdème notable.

Jusqu'à trois ou quatre travers de doigt au-dessus du cou-de-pied, l'insensibilité est complète. Plus de mouvements possibles des orteils.

On procède à la désinfection immédiate de la région, en prévision d'accidents consécutifs ; on fait de l'asepsie préventive au moyen d'un pansement à l'iodoforme et à la ouate salicylée ; le malade est immobilisé dans une gouttière de Bonnet. Douleurs très vives.

Pendant 6 à 7 jours la température oscille autour de 40°, bien que l'examen le plus minutieux n'ait révélé aucune complication infectieuse locale ou viscérale. Le sphacèle paraît devoir se limiter aux régions précédemment indiquées, pas d'œdème notable, pas d'augmentation de la zone insensible et froide qui a cependant pris une teinte bleuâtre.

Nous nous tenions prêt à intervenir, lorsque le malade fut emmené par son patron, parce qu' « on ne lui faisait rien ».

Nous avions été vivement frappé de cette hyperthermie considérable sous la seule influence de l'oblitération de la poplité, en dehors de toute intervention microbienne.

Deux autres faits vinrent encore fixer davantage notre attention sur ce point.

Un sujet atteint de tumeur vésicale, opéré par M. le professeur Léon Tripier par la taille hypogastrique, fut pris quelques jours plus tard d'une douleur violente, intolérable, dans le membre inférieur gauche, en même temps que ce dernier devenait froid et insensible : la fémorale ne présentait pas de battements dans toute son étendue.

Pendant les quelques jours que vécut le malade, la température resta toujours très élevée (40°, 40°,5). La région opérée n'était le siège d'aucune tuméfaction inflammatoire ; pas de suppuration, réunion immédiate. Il y avait eu évidemment embolie et oblitération brusque du système vasculaire du membre inférieur chez un sujet athéromateux. Le membre ne présentait aucun symptôme de gangrène humide ou gazeuse. L'autopsie ne put pas être faite.

Le cas est discutable, car il y avait eu plaie, c'est-à-dire possibilité d'infection, aussi ne l'avons-nous rapporté ici que d'une façon accessoire.

Quelque temps après nous pouvions observer, sur un ma-

lade auquel un bandage à traction du membre inférieur avait été appliqué trop serré, une élévation de température qui atteignit 39°,5 et disparut en 36 heures aussitôt après l'ablation du bandage; le pied qui était froid, insensible, rouge et gonflé, recouvra en quelques minutes sa sensibilité, mais il persista une parésie des muscles régis par le sciatique poplité externe. Ce fait a encore, certainement, moins de valeur que le précédent, car nous ignorons si ce sujet, tuberculeux et porteur d'un abcès froid lombaire, était apyrétique avant l'application du bandage.

L'observation suivante n'est pas susceptible des mêmes reproches et a servi à fixer définitivement notre opinion.

IIe Observation. — R... (Jules) marinier, âgé de 33 ans, entré dans mon service salle Saint-Pothin, n° 5, le 13 janvier 1890, sorti le 10 avril.

Père mort à 62 ans d'un catarrhe pulmonaire; mère vivante non rhumatisante, un frère bien portant. Comme antécédents personnels : fièvre typhoïde à l'age de 16 ans ayant duré trois mois. Deux enfants, morts, l'un à 11 mois, l'autre mort-né. Pas d'impaludisme, un peu d'alcoolisme, le malade boit souvent deux ou trois litres de vin par jour, sans compter les liqueurs. Pas de syphilis au dire du sujet; cependant, comme on le verra plus loin, il présenta sous nos yeux des gommes typiques à la jambe qui guérirent très rapidement par l'iodure.

Au mois de juillet 1889, attaque de rhumatisme articulaire aigu qui débuta par les articulations du pied et gagna bientôt les deux genoux, puis les mains, les coudes, et enfin les épaules presque simultanément. Les articulations furent très douloureuses et tuméfiées: le malade resta pendant trois mois immobilisé dans son lit; les accidents aigus s'apaisèrent, mais le malade n'a pas pu depuis ce temps-là reprendre sa profession; il ressentait de temps en temps des douleurs dans les articulations. Jamais d'essoufflement; pas de gêne pour monter les escaliers; jamais d'œdème des membres inférieurs. Le samedi 5 janvier, le malade ressentit dans le bras droit et les doigts des élancements qui durèrent environ une demi-heure; en même temps la main et le bras étaient comme paralysés et froids; ces accidents disparurent complètement dans la journée. Le lendemain à 7 heures et demie du matin, il fut réveillé brusquement par une douleur vive qui commença dans le bout des doigts et remonta peu à peu jusqu'au coude. Cette douleur très violente lui arracha des cris. Elle se manifesta sous forme d'élancements. Pendant 48 heures, les douleurs furent intolérables, au point que le malade ne pouvait rester en place. En même temps, le malade s'aperçut que son bras était inerte, insensible et froid. Il en fut ainsi pendant plusieurs jours; depuis deux jours le malade a remarqué qu'il

pouvait remuer légèrement son bras; la main et l'avant-bras seraient moins froids et la sensibilité aurait un peu reparu. Depuis le début des accidents, le malade avait de la fièvre, était agité et sans appétit. Pas d'autre traitement que quelques badigeonnages de teinture d'iode.

Le 13 janvier il entre à l'hôpital; le membre supérieur droit présente les caractères suivants :

L'avant-bras et la main offrent une teinte violacée, ils sont tuméfiés. Cette teinte de sphacèle s'arrête un peu au-dessous du coude. Le malade soulève bien son bras et son avant-bras, mais les mouvements du poignet et des doigts sont abolis. La main placée dans la demi-flexion ne peut être étendue, elle est froide; elle est, ainsi que l'avant-bras, le siège de douteurs lancinantes, bien moins fortes que les premiers jours. Pas de battements de la radiale, ni de la cubitale, ni même de l'humérale dans sa moitié inférieure.

La sensibilité a disparu à la main et à la partie inférieure de l'avant-bras : les piqûres même fortes ne sont pas perçues.

L'examen du cœur pratiqué à plusieurs reprises par plusieurs de nos collègues ne révèle aucun bruit de souffle; seulement nous portons le diagnostic de gangrène par embolie à cause des antécédents rhumatismaux du malade. Plus tard la notion de la syphilis chez notre sujet nous conduisit à penser qu'il y avait eu peut-être péri-artérite syphilitique[1].

Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine.

14 *janvier*. — On fait prendre au malade des bains locaux boriqués; le bras est saupoudré de poudre antiseptique (charbon, acide borique, iodoforme) et enveloppé de ouate salicylée. T. 40°,7 le matin, 40°,8 le soir.

16 *janvier*. — Malgré une température toujours élevée, l'état général se maintient bon, le malade mange avec un certain appétit. Il ressent pourtant des douleurs lancinantes dans le bras et la main. Anesthésie toujours complète à la main. T. 38°,2 le matin, 39°,6 le soir.

17 *janvier*. — T. 38° matin, 39°,5 le soir.

18 *janvier*. — Pas d'augmentation de la zone anesthésiée. T. 38° matin, 39° le soir.

Du 18 au 28 janvier, l'état du malade reste à peu près stationnaire; la température oscille entre 38° le matin et 39°,5 le soir. A partir du 28 janvier, la température se maintient aux environs de 38°, avec des différences de 2 à 3 dixièmes seulement entre la température du matin et celle du soir.

1er *février*. — L'état général est toujours excellent; le malade mange avec appétit, ne maigrit pas. Les douleurs restent sensiblement les mêmes; hier elles avaient un peu diminué, mais aujourd'hui elles sont

1. *Des gangrènes des membres consécutives à l'artérite syphilitique.* (Aune, Th. Lyon 1890.)

plus intenses quoique supportables. On constate qu'il se forme à l'avant-bras un sillon d'élimination très net : au-dessous la peau est noire, parcheminée; les doigts sont flétris, momifiés.

Dès ce jour-là, la température s'abaisse encore; à partir du 8 février elle devient normale, le matin 37° à 37°,4, puis s'élève le soir à 37°,5; 38°.

12. — L'état général reste toujours très bon. Plus de température 38° le soir. Les parties mortifiées se momifient de plus en plus.

17. — *Amputation*. On ne peut conserver l'articulation du coude à cause de l'étendue de la mortification. Amputation du bras au tiers inférieur.

27. — Premier pansement, réunion immédiate; pas une goutte de pus ; on enlève les fils.

La température n'a jamais dépassé 38°.

1er *avril* 1890. — Au moment où le malade allait sortir pouvu de son appareil, nous observâmes sur la jambe gauche plusieurs gommes syphilitiques très nettes, qui disparurent rapidement par l'iodure.

Nous ne donnerons pas ici la relation détaillée des lésions constatées sur le membre amputé soit au-dessous, soit au-dessus du sillon d'élimination; nous dirons seulement qu'il existait une diminution considérable du volume des artères, liée à une périartérite généralisée de l'humérale et de ses branches de bifurcation, y compris les vaisseaux de petit calibre.

On verra aussi dans le chapitre expérimental les résultats obtenus par l'injection dans les veines du lapin et du chien d'une macération des tissus sphacélés et par suite des produits des cellules nécrobiosées.

Toutefois, nous tenons à mettre en relief les caractères cliniques propres à l'hyperthermie que nous avons observée.

Le soin avec lequel nous avons maintenu le membre malade dans un état d'asepsie aussi parfait que possible, l'absence de plaie, de solution de continuité (autre que le sillon d'élimination) nous permettent de considérer la fièvre comme indépendante de toute infection microbienne. L'intégrité des viscères, celle des articulations, rendaient manifestes et fort simples les conditions de l'observation clinique.

Enfin Genzmer et Volkmann ont fait de la fièvre aseptique une description qui peut s'appliquer complètement à notre sujet. Le seul symptôme clinique apparent, disent-ils, est l'élévation de la température; l'aspect extérieur, l'état général ne

dénoncent en rien l'état pyrétique; cela est si vrai que le premier jour nous crûmes à une erreur, tellement il y avait une discordance marquée entre la température et les phénomènes subjectifs.

La peau est un peu chaude, mais elle reste humide; les frissons sont rares, les troubles digestifs peu marqués; ne sont-ce pas là exactement les symptômes observés chez notre sujet?

Mais il est un détail intéressant qui nous a particulièrement frappés, c'est l'abaissement progressif de la température, à mesure que le sphacèle se prononce. Très élevée au début, alors que la mortification n'est pas limitée, qu'un territoire étendu mais vague est en imminence de gangrène, la température retombe à la normale, quand le sillon d'élimination s'établit et que la momification s'effectue. Ce dernier fait est certainement en contradiction avec l'opinion ancienne qui considérait l'établissement du sillon comme une cause de surélévation de la température; il y avait alors infection secondaire au niveau du sillon. Grâce à nos précautions, il n'y a pas eu d'infection chez notre malade et nous avons pu obtenir une courbe thermométrique absolument pure.

Du 14 janvier au 18 janvier, les températures vespérales de 39°,5, 40°, 40°,7 sont la règle; du 18 janvier au 28 janvier elles tombent à 38°,5, 39°,5 le soir; à partir du 8 février elles sont tout à fait normales : à ce moment le sillon d'élimination est profond de 8 à 10 millimètres, les parties situées au-dessous sont noires et momifiées. L'amputation pratiquée en pleine apyrexie le 17 février ne fut accompagnée d'aucune élévation de température.

Comment expliquer l'hyperthermie, toute cause d'infection étant évidemment impossible?

Fallait-il attribuer un rôle aux phénomènes douloureux? Sans vouloir trancher ici la question si délicate du rôle du système nerveux dans la pathogénie de la fièvre, nous devons faire remarquer que les expériences de Claude Bernard, sur les nerfs du sabot du cheval, n'ont pas été confirmées par celles de Chroback et de Brauer[1]. Au surplus, les sections, les

1. Billroth et Winiwarter. *Pathologie chirurgicale.*

sutures nerveuses, les opérations sur les régions riches en filets nerveux (face, extrémités), ne donnent pas de fièvre si elles sont faites aseptiquement. Par élimination, nous étions conduits à l'hypothèse de la production de produits pyrétogènes par les tissus dont la nutrition est troublée. Avec elle, en effet, nous nous expliquons non seulement la fièvre, mais la marche de la température.

Élevée pendant tout le temps que les cellules troublées dans leur nutrition produisent une substance pyrétogène, elle retombe peu à peu et finalement disparaît lorsque l'activité des cellules est tellement amoindrie qu'elles ne peuvent plus verser de toxine en quantité suffisante pour amener de la fièvre. Le sillon d'élimination qui se creuse de plus en plus paraît être la cause prédominante de cet abaissement de température; mais ce n'est pas uniquement par interruption de communication entre les tissus vivants et la région sphacélée que survient l'apyrexie. Si l'on examine en effet de près la constitution du sillon, on voit que les communications doivent encore rester faciles pour les veines, les lymphatiques, et les vaisseaux des os. Au surplus, Küssmaul[1] sur un sujet atteint de gangrène (septique, il est vrai) remontant jusqu'à la cuisse, n'avait-il pas constaté qu'une solution concentrée d'iodure de potassium injectée à la région plantaire donnait lieu, quatre heures et demie après, à la réaction caractéristique dans l'urine?

Si cependant le sillon ne peut empêcher complètement la résorption des produits pyrétogènes, il lui est un obstacle considérable en gênant la circulation et contribue par suite largement à faire baisser la température.

En résumé nous pensions : 1° que, sous l'influence des troubles de la circulation, les cellules sécrétaient des produits pyrétogènes dont la résorption amenait une élévation de la température plus ou moins considérable; 2° que l'abaissement de la température coïncidant avec la mortification totale était probablement dû à la mort définitive des éléments cellulaires désormais incapables de sécrétion ultérieure et à la di-

1. *Des septicémies gangreneuses*. TORYNE, Th. agrég. 1886.

minution des communications vasculaires résultant du sillon d'élimination.

Ce sont ces diverses hypothèses qui ont été le point de départ des recherches expérimentales consignées dans le chapitre suivant.

CHAPITRE II

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

Les recherches expérimentales, qui nous ont permis de démontrer d'une façon indubitable la production, par les cellules de l'organisme vouées à la gangrène amicrobienne par oblitération vasculaire, de produits solubles pyrétogènes ont été effectuées dans le laboratoire de médecine expérimentale et comparée, sous les yeux et avec les conseils de notre maître M. le professeur Aloing.

§ I

Nous avons commencé par étudier les tissus gangrenés du bras amputé (obs. II).

24 *février* 1890. — Les muscles gangrenés sont enlevés, hachés et additionnés d'une très petite quantité d'eau.

25. — Après un séjour de 24 heures du mélange précédent dans un récipient maintenu rigoureusement à 0°, filtration au filtre Chamberland sous pression de 3 atmosphères. On obtient un liquide clair, mais d'une coloration brun foncé, au fond duquel se déposent rapidement quelques cristaux; il est reçu dans un ballon stérilisé et éprouvé à l'étuve. Il contient uniquement les produits solubles dans l'eau, sécrétés dans les tissus du bras gangrené.

Ce liquide a servi à 2 expériences :

Ire Expérience. — 28 *février*. — Portant sur un chien et 2 lapins.

1er *Lapin*. — T. 38°,45. A 5 h. 10 : injection dans la veine auriculaire de 9cc. du liquide filtré. A 5 h. 25 : t. 38°,8; à 6 heures : t. 39°,6. L'animal ne paraît pas malade. Le lendemain (20 heures), la température atteint encore 39°,3, soit environ 1° au-dessus de la température normale. Il est probable que la température avait encore monté après 6 heures du soir. En tous cas : élévation minimum de 1°,2 en 50′.

2e *Lapin*. — T. 38°,5. A 5 h. 12 injection de 9cc. dans la veine auriculaire. A 5 h. 27 : t. 38°,8; à 6 heures : t. 39°,4. Le lendemain (20 heures)

la température atteint encore 38°,9, soit 0°,4 de plus que la normale. Donc : élévation minimum de 0°,9 en 48'.

Chien. — T. 38°,2. A 4 h. 35 : injection intraveineuse de 3cc. A 4 h. 55 : t. 38°,5; nouvelle injection de 3cc. A 5 heures : t. 38°,6; agitation, cris. A 5 h. 15 : t. 38°,8; nouvelle injection de 5cc. A 5 h. 20 : dernière injection de 6cc. A 5 h. 55 : t. 38°,8. Le lendemain t. 38°,8. En résumé : injections successives de 17cc. ; 6cc. ont suffi pour entraîner une élévation de température de 0°,6.

IIe Expérience. — 3 *mars* 1890.

Chien de 15 kilogrammes. On inscrit le tracé du pouls carotidien et le tracé respiratoire sur le grand appareil enregistreur de M. Chauveau. T. 38°,4.

On injecte lentement par fractions de 14cc. : 56cc. du liquide filtré le 25 février, dans la veine jugulaire.

Quelques secondes après la première injection, apparition brusque des troubles respiratoires. Une dyspnée régulière s'établit : une respiration par seconde, soit 60 par minute, au lieu de 12 (5 : 1). Le tracé du pouls carotidien ne subit d'autres modifications que celles qui lui sont imprimées par le nouveau type respiratoire.

A chaque injection : agitation et cris de l'animal. Vomissements. Défécation.

Au bout d'une heure; la dyspnée a diminué (20 respirations par seconde); la t. = 39°, soit une élévation de 0°,6, qui a pu être plus considérable à un moment donné.

Ces deux expériences peuvent se résumer ainsi : les produits solubles sécrétés par les cellules du bras gangrené de l'observation n° II et qui existaient encore dans ce membre, introduits dans le système veineux de 2 chiens et de 2 lapins, ont rapidement élevé la température de ces animaux ; les tracés graphiques pris avec un des deux chiens ont en outre décelé une action très manifeste sur les centres respirateurs.

§ II

Les deux expériences précédentes sont passibles de plus d'une objection : le bras gangrené avait été amputé assez longtemps avant l'extraction des produits solubles ; les doses injectées aux animaux étaient assez considérables. Nous nous sommes alors tracé tout un plan expérimental tendant à démontrer rigoureusement notre hypothèse : *sécrétion de pro-*

duits solubles pyrétogènes par les cellules de l'organisme en voie de gangrène amicrobienne.

Nous avons puisé nos inspirations dans les travaux de M. le professeur Chauveau. Notre maître publiait en 1873 un mémoire qui fit grand bruit, intitulé : *Nécrobiose et Gangrène ;* il différenciait très nettement la gangrène qui est un processus septique, microbien, de la nécrobiose qui est un processus consécutif à l'arrêt de la circulation dans un organe ; la fameuse expérience du *bistournage* lui servait à étudier la seconde.

Les observations que nous avons résumées plus haut sont des cas de *nécrobiose*, mot qui est le synonyme de celui de *gangrène amicrobienne*, et que nous emploierons désormais.

Il s'agissait en somme de savoir si les cellules en voie de nécrobiose ne sécréteraient pas des produits solubles pyrétogènes ; nous nous sommes alors décidés à reproduire les expériences de M. Chauveau en surveillant attentivement les phénomènes fébriles consécutifs, et nous avons par conséquent choisi le bélier comme animal d'étude. Au lieu de faire subir à cet animal le bistournage, nous avons obtenu la nécrobiose de la région testiculaire en posant une *ligature élastique* sur les deux cordons, en ayant soin de ne pas faire à la peau la plus petite érosion qui pût devenir une porte d'entrée pour les microbes. Ce procédé nous a présenté le double avantage de nécrobioser toute la région, aussi bien peau que glande testiculaire, et d'empêcher la résorption progressive des produits solubles fabriqués dans les bourses, celles-ci étant pour ainsi dire séparées du reste de l'organisme. Nous avons donc emmagasiné dans une poche fermée de toutes parts, n'attenant aux tissus sains que par un mince pédicule comprimé au point d'empêcher toute communication, tous les produits solubles qui peuvent être sécrétés par la région qui n'est plus irriguée. Donc : pas de contamination microbienne possible, région en expérience assez vaste et ne communiquant pas avec le reste de l'organisme.

Le bélier, qui a reçu une ligature élastique sur ses cordons testiculaires, ne présente aucune altération de sa santé ; au bout de 3 ou 4 jours, les bourses sont pendantes, comme vi-

dées, et montrent des plaques rougeâtres parsemées çà et là. Cette teinte rouge sombre s'accuse de plus en plus, et vers le 10e jour une dureté ligneuse commence à s'accuser; enfin, au bout de 15 jours, l'animal porte appendue à ses cordons testiculaires une petite masse noire, extrêmement dure, absolument froide. Si on laisse l'animal à lui-même, la ligature finit par entamer le sillon qu'elle a produit et les bourses tombent d'elles-mêmes. A cette dernière période la peau n'est plus intacte au niveau du sillon, une infection microbienne serait possible.

Telle est la marche générale de la nécrobiose des testicules du bélier, lorsqu'on interrompt brusquement la circulation dans cette région par une ligature élastique qui en comprime fortement le pédicule.

Nous allons voir quelle est la courbe de la température chez des animaux ainsi préparés, ce qu'elle devient si on enlève la ligature au bout d'un certain temps ; nous allons rechercher si on peut extraire de la masse nécrobiosée des produits solubles pyrétogènes et quels sont ces produits solubles ; enfin, sachant par les expériences de MM. Bouchard, Charrin et Roux que les cellules vivantes et normales peuvent sécréter des produits solubles pyrétogènes, nous ferons continuellement des expériences comparatives avec des tissus sains, pour connaître exactement la part qui revient à la nécrobiose dans les productions de ces produits solubles.

§ III

Marche comparée de la température chez le bélier bistourné et chez le bélier ligaturé. — Qu'advient-il si on supprime la ligature au bout de quelques jours?

Chez le bélier bistourné le testicule nécrobiosé ne reste pas longtemps isolé des tissus environnants, des vaisseaux plongent rapidement dans sa masse et doivent entraîner dans tout l'organisme les produits qui y sont sécrétés. Aussi la température de ces animaux, sans être réellement fébrile,

s'élève-t-elle rapidement et se maintient-elle pendant assez longtemps au-dessus de la normale. Un bélier, dont la température moyenne était de 39°,6, fut bistourné le 8 janvier 1891. Dès le 10 janvier, la température s'éleva au-dessus de 40° et s'y maintint pendant une dizaine de jours; elle oscilla entre 40° et 40°,6, soit une moyenne sensiblement supérieure à 39°,6.

Chez le bélier ligaturé, les seuls produits solubles sécrétés dans la région du pédicule, c'est-à-dire une quantité infime, peuvent être résorbés; aussi la fièvre ne survient-elle pas. Deux béliers ont été soigneusement observés pendant quinze jours, à ce point de vue; l'un d'eux n'a jamais présenté une température plus élevée que sa moyenne normale, un autre a eu de temps en temps une élévation de quelques dixièmes, mais sa moyenne n'a pas été sensiblement élevée.

Donc, la ligature des cordons testiculaires, qui occasionne une nécrobiose beaucoup plus étendue que le bistournage, est une opération apyrétique parce que la résorption des produits solubles sécrétés dans les bourses est empêchée ou tout au moins considérablement gênée. Ainsi s'explique en partie l'abaissement de la température chez le malade de l'observation n° II au moment de l'établissement d'un sillon.

Si l'hypothèse précédente est vraie, l'ablation de la ligature avant la nécrobiose définitive des bourses doit lancer dans la circulation une grande quantité de produits solubles pyrétogènes. C'est ce qui arrive.

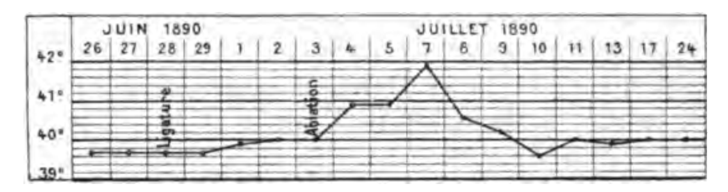
Le 28 juin 1890, un bélier de forte taille reçoit une ligature élastique sur ses cordons testiculaires.

Le 3 juillet les bourses sont déjà flasques et noirâtres. On enlève la ligature.

Le 4 juillet le sillon de la ligature s'est desserré. En certains points qui l'avoisinent la circulation s'est rétablie dans la peau des bourses, mais la plus grande partie reste noire, dure et froide. Il y a en somme quelques triangles de peau chaude s'avançant dans la région nécrobiosée qui est froide et parcheminée.

Ce bélier est observé pendant longtemps. Les bourses tombent spontanément à la fin de juillet. La ligature élastique n'a jamais été replacée.

Quelle a été la marche de la température pendant toute cette période ? En voici le tracé :



Tracé 1.

La température de l'animal n'a donc pas été sensiblement élevée par l'opération du 28 juin au 3 juillet; dès que la ligature a été enlevée et que quelques petits territoires ont été irrigués par le courant sanguin, la température s'est élevée à 41°,9, soit de 2°; puis cet accès fébrile a progressivement diminué et le 7e jour après l'ablation de la ligature, le sillon de délimitation s'étant spontanément formé, la température est retombée à la normale, bien que les bourses fussent encore chargées de produits solubles pyrétogènes.

Le tracé précédent suffirait à démontrer que les cellules en voie de nécrobiose fabriquent des produits solubles pyrétogènes.

§ IV

Isolement des produits solubles par la filtration.

On sectionne au thermo-cautère les bourses d'un bélier ligaturé avant le quinzième jour, c'est-à-dire avant que le sillon de la ligature puisse servir de porte d'entrée aux microbes; on coupe les tissus nécrobiosés (peau et testicules) en fins morceaux qui sont plongés pendant 24 heures à 0° dans une quantité d'eau donnée. On filtre ensuite le liquide obtenu à travers un filtre Chamberland lavé et stérilisé, on constate, par des tentatives de cultures, que le produit de la filtration est privé de germes, on le conserve dans des ballons stérilisés et on l'injecte à divers animaux. Le liquide ainsi préparé contient les produits solubles sécrétés par les tissus nécrobiosés.

Tout d'abord, qu'obtient-on en traitant de cette façon une région testiculaire saine, prise sur un bélier intact?

Nous avons toujours mélangé, dans toutes nos expériences, 250 grammes d'eau et 90 grammes de tissu nécrobiosé ou sain (peau et testicules).

En expérimentant le liquide chargé des produits solubles des tissus sains, nous n'avons jamais pu obtenir d'élévation de température, avec le mode d'injection le plus favorable, c'est-à-dire par introduction, dans le système veineux du lapin, de 5 et 6 centimètres cubes de liquide ; quelquefois même nous avons constaté un abaissement de 2 ou 3 dixièmes. Nos lapins ont été observés pendant quatre heures.

Donc : 90 *grammes de tissu sain* (*testicules et peau*) *séjournant pendant* 24 *heures à une température de* 0° *dans* 250 *grammes d'eau ne cèdent pas à ce liquide des produits solubles pyrétogènes en dose suffisante pour élever la température de lapins* (*petits*, 700 *grammes*), *lorsqu'on injecte du liquide filtré dans le système veineux de ces animaux.*

En opérant de même avec des bourses nécrobiosées (testicules et peau), qu'obtient-on ?

26 *janvier* 1891. — On filtre sur une bougie Chamberland, neuve, lavée et stérilisée, 250cc. d'eau qui avaient séjourné à 0° pendant 24 heures avec 90 grammes de tissus nécrobiosés. Le liquide obtenu est clair, rosé, privé de germes. Il sert aux deux séries d'expériences suivantes :

1° INJECTION INTRA-VEINEUSE

28 *janvier* 1891. — Un *lapin* de 2 kilogrammes dont la température est : 39°,4 reçoit dans la veine auriculaire 4cc. de liquide filtré (soit $\frac{1}{62}$ des produits solubles sécrétés dans 90 grammes de tissu nécrobiosé). En 1 heure la température de cet animal monte progressivement à 40°,5 pour redescendre progressivement pendant 3 heures. Quatre heures après l'injection, la température était à 38°,9, soit plus basse que la normale.

Donc *élévation de* 1°,1 *en* 1 *heure.*

16 *février* 1891. — Un *bélier* de très forte taille, dont la t. = 39°,1 reçoit dans la veine jugulaire 30cc. de liquide filtré (soit $\frac{1}{8}$ des produits solubles sécrétés dans 90 grammes de tissu nécrobiosé). En 1 heure sa température monte à 41°,1, puis baisse progressivement et n'atteint la normale que plusieurs heures après; la dyspnée a été très manifeste pendant la première heure.

Donc *élévation de* 2° *en* 1 *heure.*

2° INJECTION SOUS-CUTANÉE

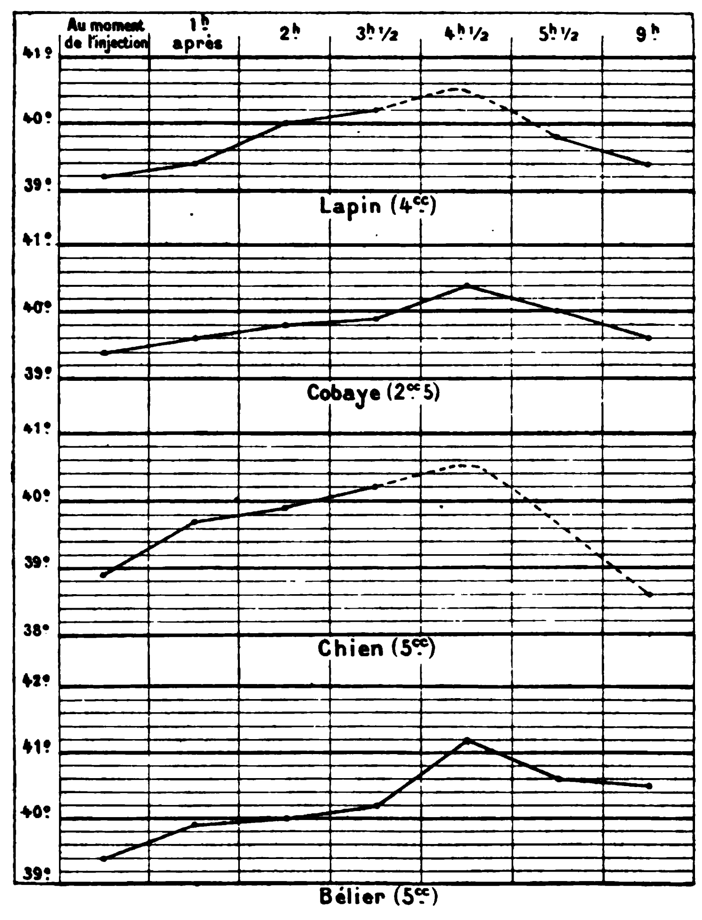
29 *janvier* 1891. — Un bélier de très forte taille, un chien de 20 kilogrammes, un lapin de 2 kilogrammes et un gros cobaye reçoivent sous la peau de la cuisse plusieurs centimètres cubes de liquide filtré.

Bélier et chien : 5cc. (soit $\frac{1}{50}$ des produits solubles sécrétés par 90 gr. de tissus nécrobiosés).

Lapin : 4cc. (soit $\frac{1}{64}$).

Cobaye : 2^{cc},5 (soit $\frac{1}{100}$).

Voici le tracé thermométrique de ces 4 animaux :



Tracé 2.

En résumé, avec les doses indiquées plus haut, introduites dans le tissu conjonctif :

Le lapin présentait une élévation de 1°, 3 heures et demie après l'injection, la température de 4 heures et demie était peut-être encore plus élevée ; 9 heures après l'injection, il n'était pas

encore revenu à la normale. Avec 90 grammes de tissu nécrobiosé, on aurait donc pu, par inoculation sous-cutanée, élever de 1°, en 3 heures et demie, la température de 62 lapins.

Le cobaye présentait une élévation de 1°, 4 heures et demie après l'injection, et n'était pas encore descendu à la normale au bout de 9 heures. Les produits solubles pyrétogènes de 90 grammes de tissu nécrobiosé, introduits sous la peau de cobayes, pourraient donc élever de 1° en 4 heures et demie la température de 100 de ces animaux.

Le chien présentait, 3 heures et demie après l'injection, une élévation de 1°,3 qui a peut-être été plus considérable pendant les heures suivantes.

Le bélier (très forte taille) présentait au bout de 4 heures et demie une élévation de 2° ; à partir de ce moment sa température a progressivement baissé, mais lentement ; 9 heures après l'injection, une élévation de 1°,5 persistait encore. Cinquante béliers auraient pu avoir de même leur température élevée de 2° avec les produits solubles de 90 grammes de tissu nécrobiosé.

Notons que des quantités égales d'eau stérilisée, injectées de la même façon aux mêmes animaux, n'ont jamais produit d'élévation appréciable de la température.

En somme, les tissus nécrobiosés par oblitération vasculaire, contiennent des produits solubles pyrétogènes, qu'ils cèdent à l'eau par un contact de 24 heures. La filtration sur porcelaine ne retient par ces produits. Le liquide ainsi obtenu, introduit soit dans le sang, soit dans le tissu conjonctif d'animaux de différentes espèces et dont quelques-uns de très forte taille, à des doses suffisamment minimes pour que la quantité d'eau injectée n'ait aucun effet par elle-même, élève notablement la température de ces animaux.

§ V

A quelle espèce appartiennent ces produits solubles pyrétogènes ?

Nous avons tenté la séparation des différents produits solubles sécrétés par les cellules en voie de nécrobiose.

Les bourses d'un bélier ligaturé le 15 février 1891 sont sectionnées le 6 mars ; elles pèsent 180 grammes. La moitié, soit 90 grammes de peau et de testicules sont mélangés à 250 grammes d'eau et maintenus au contact pendant 24 heures à 0° ; l'ensemencement des parties profondes nous avait démontré que ces tissus étaient bien privés de germes. Filtration sur porcelaine. Le 9 mars, nous prenons 100 centimètres cubes du liquide obtenu, soit 2 cinquièmes du liquide total, soit 1 cinquième du liquide qu'on aurait obtenu en employant toute la masse des bourses, et nous y ajoutons de l'alcool à 92° jusqu'à ce que le liquide filtré sur papier ne précipite plus ; il faut 500 centimètres cubes d'alcool, soit 5 volumes, pour précipiter toutes les substances précipitables par l'alcool. Ce précipité, très abondant, est recueilli sur un filtre épais puis desséché ; son poids à sec = $0^{gr},9$; on aurait donc obtenu $0^{gr},9 \times 5$, soit $4^{gr},5$, avec la masse totale des bourses (180 grammes). Sa couleur est d'un noir assez foncé.

La solution alcoolique privée du précipité est alors évaporée à 48° (température n'altérant probablement pas les produits contenus), jusqu'à disparition complète de l'alcool et d'une partie de l'eau ; 100 cc. d'eau + 500 cc. d'alcool donnent 70 cc. d'un liquide qui est de nouveau filtré ; cette eau, débarrassée de tout l'alcool[1], contient les produits solubles dans l'alcool, à un état plus concentré que dans l'eau primitive, puisque 30 cc. d'eau sur 100 ont été évaporés.

1° *Essai des produits solubles dans l'alcool.* — Nous avons fait des injections intra-veineuses chez le lapin, à des doses considérables (5 à 7 cc.), et nous avons soigneusement noté la température de ces animaux pendant 5 heures. Nous avons toujours constaté un abaissement de 2 ou 3 dixièmes de degré. Les produits pyrétogènes ne sont donc pas solubles dans l'alcool, ils n'appartiennent pas à la classe des ptomaïnes.

2° *Essai des produits précipitables par l'alcool.* — $0^{gr},1$ du précipité décrit plus haut, soit 1/45 du précipité que fourniraient les 180 grammes de tissu nécrobiosé obtenu avec les

1. Ceci n'est pas absolument rigoureux, mais la quantité d'alcool qui reste est très minime.

bourses d'un bélier, est réduit en fine poudre et mélangé à 100cc. d'eau; 1cc. de ce mélange, soit 1/4500 du total des produits solubles des bourses du bélier, introduit dans le système veineux d'un lapin, élève en une heure et demie de 1° la température de cet animal.

Mais le liquide, ainsi injecté, n'est pas une solution, il contient des particules solides qui ne sont donc pas solubles dans l'eau; le précipité alcoolique contient deux espèces de produits, les uns solubles, les autres insolubles dans l'eau. Quels sont ceux qui sont pyrétogènes?

Tout d'abord nous avons cherché le moyen de dissoudre la plus grande partie du précipité; c'est l'eau glycérinée à 20 p. 100 qui convient le mieux; elle paraît dissoudre environ 10 fois plus de substance que l'eau pure, si on s'en rapporte aux effets pyrétogènes.

On prend donc 0gr,1 de précipité broyé; on le mélange à 100cc. d'eau glycérinée à 20 p. 100 et on filtre avec soin.

Les produits non solubles, qui restent sur le filtre, sont lavés par une grande quantité d'eau gylcérinée; à l'état sec, ils représentent 3/5 du 0gr,1 employé; émulsionnés dans de l'eau et injectés dans la veine du lapin, à une dose élevée, ils élèvent à peine la température de cet animal de 0°,3 environ; ils ne sont pas pyrétogènes, mais contiennent encore quelques-uns des produits solubles dans l'eau glycérinée.

Les produits solubles dans l'eau, puis précipités par l'alcool, qui ne se redissolvent pas dans l'eau glycérinée, ne sont donc pas pyrétogènes.

Restent les *produits solubles dans l'eau glycérinée.* — Nous avons filtré une émulsion de 100cc. d'eau glycérinée à 20 p. 100 et de 0gr,1 de précipité alcoolique; 2/5 du précipité se dissolvant passent par le filtre.

1 cc. de ce liquide filtré inoculé sous la peau du bélier, du chien, du lapin ou du cobaye suffit à élever de 1° ou quelquefois plus la température de ces animaux : lapin en deux heures et demie, bélier en deux heures et demie, cobaye en quatre heures, chien en six heures.

Une pareille quantité d'eau glycérinée à 20 p. 100 injectée de la même façon aux mêmes animaux ne produit pas d'élé-

vation de température. Il faut injecter 2 cc. d'eau glycérinée à 40 p. 100 dans le système veineux du lapin pour élever de 0°,4 la température de cet animal.

En résumé, les produits solubles pyrétogènes sécrétés par les cellules en voie de nécrobiose, sont précipitables par l'alcool, puis solubles dans l'eau glycérinée à 20 p. 100.

Ils sont en assez grande abondance dans les bourses privées de circulation du bélier. Le centimètre cube d'eau glycérinée qui suffit à élever de 1° la température d'un animal par la voie sous-cutanée, ne contient que la 4500e partie des produits solubles de 180 grammes de tissu nécrobiosé; en d'autres termes, 180 grammes de tissu nécrobiosé (les 2 bourses d'un bélier) contiennent des produits solubles pyrétogènes en *quantité suffisante pour élever de 1° la température de 4500 béliers*, injectés sous la peau.

CONCLUSIONS

1° L'élévation de la température, dans un organisme qui contient une masse de tissus nécrobiosés à la suite d'une oblitération vasculaire et sans intervention microbienne, est un fait cliniquement observé et expérimentalement démontré.

2° L'abaissement de la température au moment où le sillon d'élimination s'établit est dû probablement à deux causes : arrêt du processus de nécrobiose et difficulté de la résorption par les vaisseaux oblitérés.

3° La fièvre est due à la résorption des produits solubles pyrétogènes sécrétés en abondance par les tissus en voie de nécrobiose.

4° La substance pyrétogène est contenue dans la partie du précipité alcoolique qui est soluble dans l'eau glycérinée.

IV

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES FONCTIONS DU PANCRÉAS

DIABÈTE EXPÉRIMENTAL

(*Deuxième mémoire.*)

Par M. E. HÉDON

Agrégé à la Faculté de médecine de Montpellier.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR LANNEGRACE)

Glycosurie alimentaire après l'extirpation totale et incomplète du pancréas. — A la fin de mon dernier mémoire (*Arch. de méd. expérimentale*, mai 1891), j'exposais les résultats d'une expérience d'extirpation totale du pancréas dans laquelle la glycosurie était intermittente. L'observation fut laissée inachevée; je l'ai interrompue à dessein le 46ᵉ jour. En effet, à partir de ce moment, l'animal fut soumis à diverses expériences, au moyen desquelles on se proposa de rechercher : 1° ce que deviendrait la glycosurie en faisant ingérer de la graisse et des hydrates de carbone; 2° quelle était l'importance de la dénutrition azotée pendant les périodes où la glycosurie faisait totalement défaut. Par ces expériences, on désirait obtenir quelques données pour la solution des deux questions suivantes : 1° que devient la consommation du sucre dans l'organisme après l'extirpation totale du pancréas? MM. Von Mering et Minkowski ont posé le problème en ces termes : « La fonction en vertu de laquelle le pancréas peut

ménager la consommation du sucre dans l'organisme, constitue-t-elle une propriété spécifique de cet organe, ou cette propriété revient-elle en semblable sorte aussi à d'autres organes? En d'autres termes, la consommation du sucre après l'extirpation du pancréas est-elle seulement restreinte, ou complètement abolie? » (*Diabetes mellitus nach total Pankreas-extirpation*, Laborat. de clin. médic. de Strasbourg, 1889); 2° quand la glycosurie est intermittente, le diabète est-il aussi intermittent, ou bien faut-il au contraire considérer le diabète comme persistant malgré la cessation de la glycosurie?

Voici donc la suite de l'expérience n° VI de mon dernier mémoire, à partir du 46e jour après l'extirpation totale du pancréas :

Depuis quatre jours, il n'y avait plus trace de sucre dans l'urine. On modifia alors le régime alimentaire de la façon suivante : en outre des aliments habituels (1 kilogr. de viande, tripes), on fit ingérer tous les jours 60 cc. d'huile d'olive que l'on mélangeait intimement avec une bouillie de pancréas de bœuf trituré dans un mortier; on donnait en outre à l'animal des fragments du même pancréas crus.

Jours.	Urine de 24 heures.	Urée de 24 heures.	Sucre de 24 heures.
—	—	—	—
	cmc.	grammes.	grammes.
47e	800	40,6	0
48e	1 200	58	0
49e	700	38,6	4,6
50e	600	32,4	5,3
51e	1 100	57,2	17,1
52e	700	35,4	21,9
53e	950	46,6	19,06
54e	600	30,4	13,3
. . .	. . .	. . .	. . .
57e	500	30	0
58e	730	41,7	0
59e	800	38,4	0

On cessa alors l'alimentation graisseuse. Pendant toute cette période, les matières fécales étaient molles, quoique bien moulées, de couleur grise et couvertes de stries sanguinolentes. Elles contenaient une énorme quantité de graisse. Cette quantité n'a pas été estimée, mais il était évident que, malgré le mélange de l'huile avec du tissu pancréatique, il n'y avait qu'une très faible partie du corps gras qui arrivât à la résorption. Quoi qu'il en soit, pendant ces quelques jours, l'animal maigrit d'une façon considérable; le 59e jour, il ne pesait plus que 12kil, 700; il était devenu très faible et ne pouvait plus sauter hors de sa cage.

Quoique le sucre ne se montrât plus dans l'urine à partir de ce moment, les autres phénomènes diabétiques persistaient avec intensité (polyphagie, soif très vive, polyurie très prononcée). On put se rendre compte de la dénutrition azotée chez cet animal en lui donnant journellement la même quantité de viande dont la teneur en azote était connue : 1 kilogramme de viande crue (muscles de cheval) renfermant 35 grammes d'azote. Dans ces conditions, voici ce que devenaient les excrétions :

JOURS.	MATIÈRES FÉCALES.		URINE.		
	POIDS.	AZOTE en grammes.	QUANTITÉ de 24 h. en cc.	DENSITÉ.	URÉE de la totalité de l'urine.
—	—	—	—	—	—
	grammes.				grammes.
1er	0	»	930	1 040	51,3
2e	280	8,1	1 150	1 035	56,1
3e	0	»	1 030	1 041	54,3
4e	117	3,25	1 450	1 040	76,5
5e	118	3,32	800	1 050	72,8
6e	0	»	1 150	1 040	62,4

Comme on peut le voir, la digestion des matières albuminoïdes n'était pas très troublée, l'azote étant résorbé dans l'intestin en moyenne pour 92,9 p. 100, mais l'azoturie était considérable. L'urine ne renfermait pas seulement une forte quantité d'urée, mais les autres principes solides s'y trouvaient aussi dans une proportion exagérée, en particulier les phosphates.

Pendant ce temps où la glycosurie faisait défaut (l'urine ne renfermant même pas des traces de sucre), on mélangea pendant un seul jour aux aliments 30 grammes de glycose chimiquement pure ; l'animal ingéra le tout très complètement. Au bout de 24 heures, il rendait :

Urine..	1 150 cc.
Sucre p. 1000.	10gr,8
Sucre de la totalité de l'urine.	12gr,4

Mais le surlendemain l'urine ne réduisait plus la liqueur de Fehling.

Lorsqu'on donnait du lait à boire à l'animal, en outre de la ration alimentaire habituelle, la glycosurie se produisait ; ainsi :

JOURS.	URINE de 24 h.	URÉE de 24 h.	SUCRE de 24 h.	ALIMENTS.	
—	—	—	—	—	
	c. m. c.	grammes.			
77e	1 300	58,7	0	1 kilog. de viande.	
78e	950	50,1	0	—	+ 1 lit. de lait.
79e	1 350	52,6	11,6	—	—
80e	1 170	55,2	22,3		

Malgré la riche alimentation, l'animal devint de plus en plus faible. Pendant les derniers jours qui précédèrent sa mort, il ne pouvait plus se mouvoir, mais il montra jusqu'à la fin une grande voracité. La mort

fut hâtée par l'apparition d'abcès dans le tissu cellulaire sous-cutané de la peau du dos. Ces abcès furent causés par des injections sous-cutanées d'extrait glycérique de pancréas; ils contenaient peu de pus, mais beaucoup de gaz. Les injections avaient été faites cependant avec les précautions aseptiques ordinaires et les pancréas employés venaient d'être enlevés à des chiens. Mais on sait, par les expériences de Von Mering et Minkowski, que les animaux auxquels le pancréas a été extirpé présentent une prédisposition à la formation d'abcès. De mon côté, j'ai observé la formation d'un phlegmon d'une patte chez un de mes chiens diabétiques.

Dans toute cette expérience, on a pu remarquer que la glycosurie a été très irrégulière. Pendant le temps où l'animal ingérait de la graisse mélangée avec du pancréas, on vit que la glycosurie qui avait disparu depuis six jours reprit avec une certaine intensité. Mais il est douteux qu'il y ait un rapport de cause à effet entre le mode d'alimentation et l'apparition de la glycosurie; en effet, le sucre ne se montra dans l'urine que le 3ᵉ jour après qu'on eut commencé à faire ingérer de la graisse, et la glycosurie cessa spontanément vers le 10ᵉ jour, quoiqu'on n'eût pas encore modifié le régime alimentaire. On nota aussi que ce régime alimentaire n'exerça aucune influence heureuse sur la nutrition. Au contraire, le dépérissement de l'animal sembla plus rapide pendant cette période.

L'influence de l'alimentation sucrée sur la glycosurie est très évidente dans la dernière phase de la maladie. En effet, la glycosurie ayant complètement cessé, on la faisait réapparaître en donnant du sucre à l'animal avec ses aliments azotés. Mais on remarquera que le sucre éliminé ne représentait qu'une partie seulement du sucre ingéré. Car lorsqu'on fit ingérer 30 grammes de glycose, l'animal n'excréta que 12^{gr},4 de sucre. Or, on peut admettre que tout le sucre avait été absorbé; il est du moins très improbable, en raison de la petite quantité de glycose employée, qu'une partie de cette substance ait passé dans le tube digestif sans être absorbée. De même, quand on donnait du lait à boire à l'animal, le sucre qui se trouvait dans l'urine du lendemain ne représentait qu'une faible partie du sucre contenu dans le lait. En effet, 1 litre de lait de vache renfermant par exemple

40 grammes de sucre de lait, pour 2 litres absorbés, l'animal n'excrétait que 11gr,6 + 22gr,3 de sucre.

D'où cette conclusion que, chez l'animal en expérience, les matériaux sucrés étaient en grande partie consommés, malgré l'extirpation totale du pancréas. Comme la glycosurie faisait défaut pendant cette dernière période de la maladie, lorsqu'on soumettait l'animal au régime azoté, les circonstances étaient très favorables pour étudier la glycosurie alimentaire. Mais on peut observer que, si la consommation du sucre se faisait en grande partie pendant toute cette période remarquable par l'absence de la glycosurie, il en était de même dans le temps où le sucre se montrait journellement dans l'urine; par exemple, si l'on se reporte au tableau qui résume la première partie de l'expérience, et qui est inséré dans le mémoire précédent (*Arch. de méd. exp.*, 1er mai), on verra que du 22e au 30e jour, l'animal ingérait quotidiennement 1 litre de lait en plus de la viande; or, la quantité de sucre excrété était toujours inférieure à celle qui avait été absorbée avec le lait.

Les résultats de cette expérience sont donc bien différents de ceux qui ont été obtenus chez des chiens qui, après l'extirpation du pancréas, présentèrent une glycosurie très intense et sans aucune interruption depuis le lendemain de l'opération jusqu'à la mort. Dans ces conditions expérimentales, en effet, lorsqu'on faisait ingérer du sucre, la courbe de la glycosurie s'élevait brusquement très haut, de telle sorte que l'on pouvait admettre avec quelque raison que tout le sucre ingéré était passé dans l'urine. Ainsi, dans une de mes précédentes expériences, chez un chien, la glycosurie étant progressivement décroissante et représentée par les chiffres suivants : 9 grammes, 9 grammes, 8 grammes, 13 grammes pour vingt-quatre heures, après l'ingestion de 30 grammes de sucre, elle fut le lendemain de 42 grammes. Je puis citer encore des expériences analogues de Von Mering et Minkowski : « La possibilité d'obtenir une glycosurie durant régulièrement pendant longtemps, et un poids d'azote approximativement semblable, comme celui-ci était utile pour l'estimation quantitative, se montra pendant longtemps impraticable. » Mais nous sommes arrivés dans une expérience à un résultat quelque peu clair :

Un chien de 6 kil. et demi, qui était diabétique depuis six jours, évacuait pendant trois jours consécutifs, par l'ingestion de 300 grammes de viande de cheval, par jour :

720	cc. d'urine	avec	20gr,2	de sucre et	12gr,8	d'urée.
410	—	—	19 ,3	—	9 ,0	—
680	—	—	19 ,1	—	12 ,6	—

Si à ce chien on mettait dans sa nourriture 15 grammes de sucre de raisin chimiquement pur, il rendait dans les vingt-quatre heures :

740 cc. d'urine avec 34,5 de sucre et 11,8 d'urée.

Dans les trois jours suivants, il rendait :

740	cc. d'urine	avec	27,7	de sucre et	14,6	d'urée.
840	—	—	20,2	—	13,8	—
780	—	—	21,8	—	13,3	—

Après l'ingestion de 15 grammes de sucre il y avait donc augmentation de sécrétion dans l'urine sans augmentation correspondante de l'urée.

Dans une deuxième expérience sur un animal à jeun, après une présentation de 20 grammes de sucre de raisin, on observa une augmentation de 19 grammes dans la glycosurie.

Il semble donc logique d'admettre, en se basant sur ces expériences, qu'après l'extirpation totale du pancréas, la consommation du sucre n'est pas seulement restreinte, mais complètement abolie, et que tout le sucre ingéré passe dans l'urine.

Mais si cette conclusion paraît assez solidement établie sur les faits précédents, elle est en désaccord avec les résultats que j'ai obtenus chez l'animal dont la glycosurie fut intermittente. Puisque, dans cette expérience, le sucre était en grande partie consommé, quoique le pancréas manquât totalement, je dirai que la fonction de ménager la consommation du sucre dans l'organisme ne constitue pas une propriété spécifique du pancréas, pour me servir des termes employés par Von Mering et Minkowski, et que d'autres organes peuvent intervenir pour accomplir une fonction que nos précédentes expériences semblaient devoir faire attribuer exclusivement au pancréas. Il me semble difficile d'échapper à cette conséquence.

M. le professeur Lépine a été très frappé par ces faits de glycosurie intermittente que j'ai observés après l'extirpation totale du pancréas; en les rapprochant de ses expériences sur le pouvoir glycolytique du sang diabétique, qui dans certains cas peut être presque normal, il y voit une raison pour admettre comme probable que le pancréas n'est pas le seul organe à avoir une action importante pour la consommation des matériaux sucrés dans l'organisme, à l'encontre de l'opinion peu éclectique d'autres auteurs qui attribuent un rôle exclusif au pancréas. De mon côté, je serais porté à croire que, dans certaines conditions expérimentales (suppression graduelle de la fonction), le pancréas peut être suppléé par d'autres organes, je ne saurais du moins jusqu'ici interpréter autrement les résultats de mes expériences qui diffèrent par la marche de la maladie et l'intensité de la glycosurie.

Quant à la seconde question, celle de savoir si le diabète persiste, malgré la cessation de la glycosurie, la solution peut en être donnée par les observations que l'on a faites sur les chiens qui ont présenté tous les symptômes du diabète insipide azoturique à forme consomptive, à la suite de l'injection de paraffine dans le canal de Wirsung et sur ceux qui après l'extirpation totale du pancréas sont morts avec tous les phénomènes d'une consomption rapide, malgré l'absence complète du sucre dans l'urine et malgré la suralimentation. D'après ces expériences, il semble que la glycosurie ne soit qu'un des symptômes résultant du trouble de la nutrition que l'on provoque en diminuant ou en abolissant d'une façon complète la fonction du pancréas et que dans certains cas ce soit l'azoturie qui constitue le principal indice des perturbations amenées dans les échanges nutritifs.

En relevant toutes les expériences que j'ai faites jusqu'ici et en analysant les courbes de la glycosurie et de l'azoturie que j'ai dressées pour chacune d'elles, j'ai pensé que l'on pouvait distinguer deux formes à la maladie créée par l'extirpation du pancréas [1]:

a) Une forme de diabète à marche rapide, dans laquelle

1. Hédon. *Comptes rendus de l'Acad. des sc.* (4 mai 1891).

l'élimination du sucre et de l'azote est excessive et amène promptement une cachexie profonde et la mort au bout de quinze à trente jours. La courbe de l'azoturie est parallèle à la courbe de la glycosurie, mais lui est inférieure, et la glycosurie est le symptôme dominant. Ces courbes présentent deux périodes assez régulières, l'une d'ascension, l'autre de descente.

b) Une forme de diabète à marche lente. L'animal ne succombe qu'au bout de plusieurs mois à la cachexie. La glycosurie est intermittente; quand sa courbe s'abaisse on peut voir parfois la courbe de l'azoturie s'élever beaucoup. La glycosurie peut manquer totalement pendant de longues périodes de la maladie, quand l'animal est soumis au régime azoté; mais l'élimination de l'azote est toujours considérable et dans cette forme c'est l'azoturie qui est le symptôme dominant de l'affection. Tous les symptômes diabétiques persistent malgré l'absence de la glycosurie.

J'ai observé récemment des faits qui me paraissent venir à l'appui des affirmations précédentes. Après avoir extirpé chez un chien tout le pancréas, sauf un menu fragment, il n'y eut pas de glycosurie; mais de plus, en faisant ingérer à l'animal du sucre ou des aliments susceptibles de se transformer rapidement en sucre dans le tube digestif, la glycosurie ainsi provoquée était insignifiante. Voici l'expérience avec tous ses détails :

Expérience VII. — Chien adulte, poids 11k,300. Injection de paraffine dans le canal de Wirsung et extirpation de la portion verticale du pancréas. A la suite de cette opération la glycosurie ne fut pas observée. L'animal diminua un peu de poids, mais récupéra ce qu'il avait perdu au bout de quelques jours. On extirpa le pancréas 18 jours après la première opération. L'extrémité ultime de la queue de la glande qui est en rapport avec la rate, fut laissée en place, non pas à dessein, mais parce que cette partie était en connexion très intime avec la veine splénique et que l'on craignait d'ouvrir ce vaisseau. Mais le fragment qu'on laissait en place n'était pas plus volumineux qu'un gros pois; aussi je considérais l'extirpation comme totale et ne doutais pas que la glycosurie n'apparût comme à l'ordinaire.

Or il n'en fut rien. L'animal guérit rapidement. L'analyse minutieuse de l'urine jour par jour pendant 13 jours ne décela pas la moin-

dre trace de sucre. L'animal était soumis au régime alimentaire azoté (1 kilogramme de tripes par jour). On remplaça alors pendant un seul jour l'alimentation carnée par une alimentation composée en grande partie de féculents. L'animal ingéra environ 500 grammes de pain. Le lendemain les matières fécales étaient complètement blanches et constituées presque exclusivement par de l'amidon. L'analyse de l'urine donna les résultats suivants :

Urine de 24 heures.	Sucre p. 1000.	Sucre de la totalité de l'urine.
250cc.	2gr,7	0gr,67
570	0	0
870	0	0

Ainsi, sous l'influence de l'alimentation féculente la glycosurie apparut le lendemain ; mais la quantité absolue de sucre éliminé fut très faible et la glycosurie très passagère, puisque le surlendemain l'urine ne réduisait plus la liqueur cuprique.

Toutefois, dans cette expérience, il était impossible de connaître la quantité de sucre qui avait été absorbée dans le tube digestif, ou du moins, pour le savoir, il aurait fallu exécuter une analyse compliquée des ingesta et des excreta.

Aussi le 17e jour on répéta l'expérience avec un autre corps susceptible de se transformer en sucre dans le tube digestif. On mélangea intimement à la viande 20 grammes de dextrine. L'animal ingéra le tout très complètement, il rendit les jours suivants :

Urine de 24 heures.	Sucre p. 1000.	Sucre de la totalité de l'urine.
480cc.	1gr,05	0gr, 5
560	0 ,59	0 ,33
490	0	0

Dans cette expérience on pouvait admettre que toute la dextrine avait été transformée en glycose et absorbée sous cette forme. Il n'était guère possible qu'une partie de cette dextrine eût passé sans transformation dans le tube digestif, malgré l'absence du suc pancréatique. Dans l'hypothèse contraire on fit une dernière expérience le 21e jour. L'animal ingéra en plus de ses aliments ordinaires 15 grammes de sucre de canne. Le lendemain :

Urine de 24 heures.	Sucre p. 1000.	Sucre de la totalité de l'urine.
300cc.	3gr,12	0gr,93
380	0	0
350	0	0

Dans ce dernier cas la faible quantité de sucre ingéré devait avoir été totalement absorbée. Or, comme il ne passait qu'une très minime quantité de sucre dans l'urine et qu'on ne retrouvait pas de sucre de canne dans ce liquide, il fallait en conclure que les matériaux sucrés

étaient bien consommés chez ce chien, malgré l'extirpation *presque totale* du pancréas.

Restait à savoir quelle influence le minime fragment de glande, laissé en place dans l'abdomen, pouvait avoir dans la production des phénomènes.

Le 24e jour, l'urine ne contenant pas la moindre trace de sucre, on procéda à l'extirpation du morceau de pancréas restant. On arriva aisément sur le fragment par une incision des parois abdominales dans le flanc gauche et en se guidant sur les vaisseaux spléniques. Ce fragment de glande enlevé ne pesait qu'un gramme. L'animal supporta très bien cette troisième opération et le lendemain matin il mangeait avec voracité sa ration habituelle de viande. A la suite de cette extirpation, 20 heures après, l'urine réduisait énergiquement la liqueur de Fehling.

Urine de 24 heures.	Sucre p. 1000.	Sucre de la totalité de l'urine.
160cc.	13gr,7	2gr,51
250	3	0 ,75

La quantité absolue de sucre de l'urine n'est pas très importante; mais il faut remarquer qu'à ce moment de l'expérience l'animal est très cachectique, car, si la glycosurie ne s'est point montrée spontanément jusqu'à ce jour, l'azoturie a été cependant considérable et les autres phénomènes diabétiques très intenses. Aussi l'animal est d'une grande maigreur et très faible; il ne pèse plus que 8k,700 (perte de poids depuis le début de l'expérience — 2k,600). Il n'est donc pas étonnant que ce chien n'excrète que de faibles quantités de sucre; et l'on sait, au reste, qu'à la dernière période de la cachexie, la glycosurie disparaît complètement. Mais le seul fait qu'il n'y avait pas de traces de sucre dans l'urine avant l'ablation du fragment de pancréas restant et que la glycosurie se montra immédiatement après cette opération, prouve bien quelle importance dans la production des phénomènes doit être attribuée à la présence dans l'abdomen d'un morceau de pancréas ayant conservé ses relations vasculaires, si minime que soit le fragment. Von Mering et Minkowski ont dû laisser dans l'abdomen au moins le dixième de la glande pour empêcher la glycosurie de se produire. On voit d'après mon expérience que la glycosurie peut manquer quand un fragment ne représentant pas plus que le trentième du pancréas a échappé à l'extirpation. Ce fait pourrait rendre compte de l'affirmation erronée des auteurs qui ont avancé que la glycosurie ne se produit pas toujours après l'extirpation totale du pancréas.

Toutefois, ce n'est pas seulement dans l'état de cachexie de l'animal que l'on doit trouver la cause du peu d'importance de la glycosurie après l'extirpation du fragment de pancréas qui avait été laissé dans l'abdomen. Les explications que je viens de donner à ce sujet ne me paraissent pas entièrement satisfaisantes. En effet, après cette extirpation (comme il ne restait plus trace par conséquent de lobules pan-

créatiques), l'animal n'excrétait encore qu'une faible partie du sucre qu'on lui faisait ingérer : Ainsi, après ingestion de 15 grammes de sucre de canne :

Urine de 24 heures.	Sucre p. 1000.	Sucre de la totalité de l'urine.
—	—	—
350cc.	2gr,34	1gr,28
600	1 ,78	1 ,06

Par l'ingestion de 20 grammes de glycose chimiquement pure, la quantité de sucre éliminée était plus considérable, mais ne représentait encore qu'une faible partie du sucre absorbé :

Urine de 24 heures.	Sucre p. 1000.	Sucre de la totalité de l'urine.
—	—	—
400cc.	14gr,4	5gr,76
300	2 ,4	0 ,72

Après l'ingestion de 20 grammes de sucre de canne :

Urine de 24 heures.	Sucre p. 1000.	Sucre de la totalité de l'urine.
—	—	—
320cc.	10gr	3gr,2
350	5 ,5	1 ,9

Il s'en fallait donc de beaucoup que tout le sucre ingéré passât dans l'urine; et bien que, dans ces conditions, la glycosurie fût plus prononcée qu'avant l'extirpation du fragment de pancréas, elle était cependant encore très légère et très fugace. Mais l'azoturie augmenta d'intensité pendant cette dernière période de l'expérience. Je n'indiquerai pas les poids d'urée que l'animal excrétait par jour, car ils sont très variables, en raison des différences dans les quantités d'aliments azotés ingérés et cette expérience ne servira guère à l'étude des rapports qui peuvent exister entre l'azoturie et la glycosurie. Mais un fait certain, c'est que l'animal qui recevait tous les jours depuis le commencement de l'expérience la même quantité de viande, ne mangeait dans les derniers jours qu'une partie de sa ration, et que l'azoturie était pourtant plus intense qu'au début. Ainsi, dans la dernière semaine, ce chien excrétait en moyenne 28 grammes d'urée par jour, et le jour même de sa mort on trouva dans la vessie 350 cc. d'urine avec 28gr,8 d'urée. Aussi, en quatre ou cinq jours, la consomption fit plus de progrès que pendant les quinze premiers jours de la maladie, et il semblait que l'apport du sucre dans la nourriture ne fût pas étranger à la production de cette déchéance rapide de l'organisme.

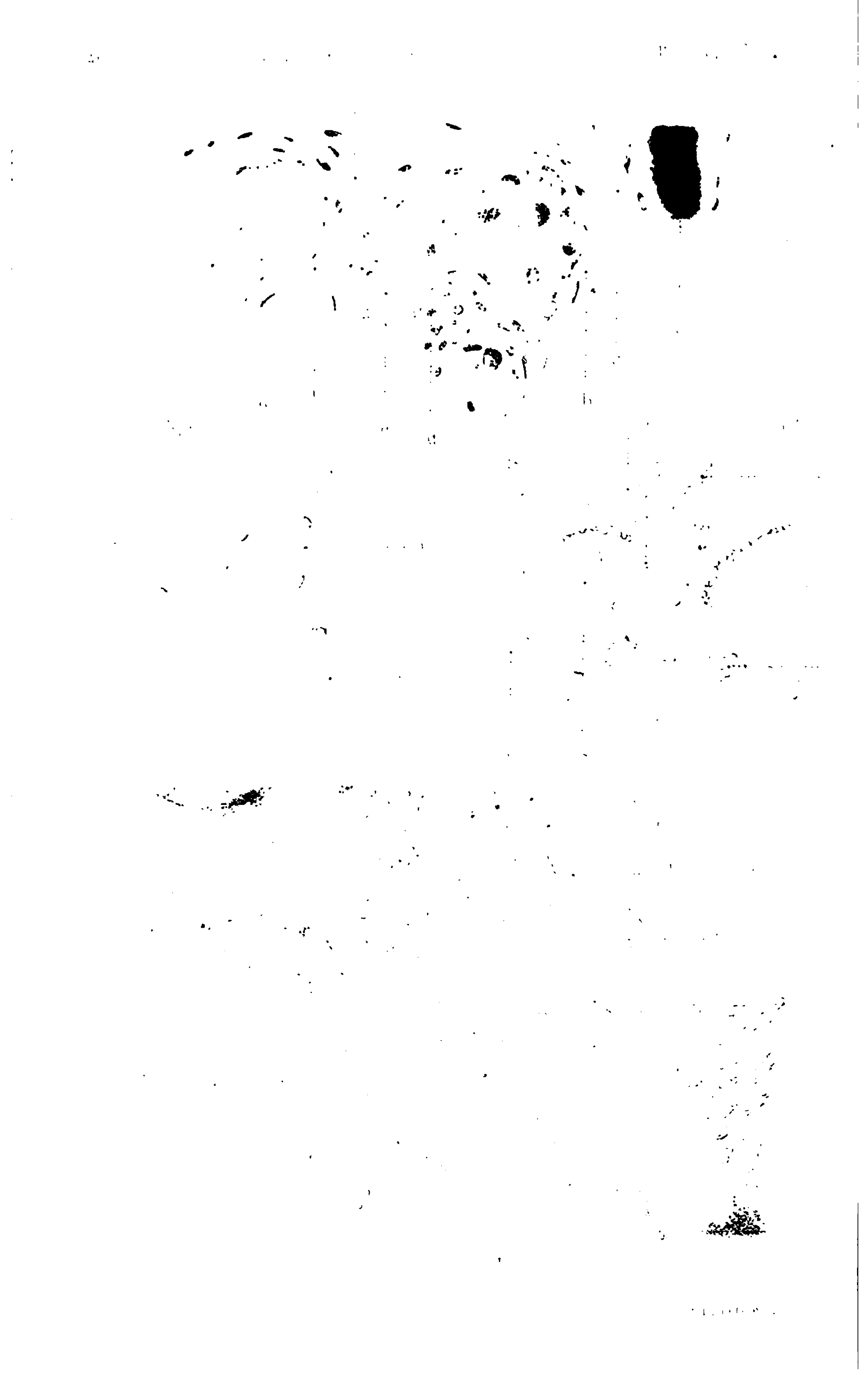
Quand l'animal fut sur le point de mourir, on le sacrifia. La vessie renfermait 350 cc. d'urine, avec 1gr,9 de sucre. Le sang pris dans la carotide ne contenait que 0gr,9 de sucre p. 1000.

De cette expérience je conclus : 1° la glycosurie peut faire absolument défaut quand on a laissé des traces de lobules pan-

créatiques dans l'abdomen (l'animal étant soumis au régime azoté); 2° dans ces conditions, l'animal n'excrète que de faibles quantités de sucre, lorsqu'on introduit des hydrates de carbone dans son alimentation; 3° la glycosurie apparaît immédiatement quand on complète l'extirpation; 4° il est possible que cette glycosurie ne soit que très légère, même quand l'animal absorbe du sucre dans ses aliments. On serait donc porté à admettre que la fonction de « ménager la consommation du sucre dans l'organisme » n'appartient pas exclusivement au pancréas. On pressent qu'il doit y avoir une relation étroite entre la glycosurie et l'azoturie ; mais jusqu'à présent les rapports qui peuvent exister entre ces deux phénomènes échappent à toute analyse rigoureuse.

Le fait que la glycosurie a été peu accentuée dans l'expérience précédente, et les phénomènes de glycosurie intermittente que j'ai observés après l'extirpation totale du pancréas, ne diminuent en rien, à mon avis, l'importance de la découverte de MM. Von Mering et Minkowski. Avant eux, dans les essais de production du diabète artificiel qui avaient été tentés par plusieurs physiologistes, en particulier par Cl. Bernard, on n'avait jamais obtenu qu'une glycosurie transitoire. Cl. Bernard avait bien avoué que ses expériences sur le diabète laissaient encore subsister des *desiderata* : « Les phénomènes que nous avons produits sont, il est vrai, tout à fait analogues à ceux de l'état morbide, mais ils en diffèrent par un caractère essentiel : ils sont transitoires et non permanents. L'objet que nous pourrions nous proposer maintenant, serait de réaliser expérimentalement un diabète permanent. Ce résultat une fois obtenu, nous serions aussi près que possible du cas pathologique, du vrai diabète; alors nous serions à même d'en observer les conséquences, d'en comprendre le mécanisme, et plus tard de le guérir. » MM. Von Mering et Minkowski ont donc fait faire un grand progrès à l'étude du diabète en réalisant leur expérience de l'extirpation du pancréas. On obtient en effet, par là, un vrai diabète, un diabète permanent. La glycosurie est intense et dure jusqu'à la mort des animaux dans la majorité des expériences. J'ai bien observé des cas dans lesquels la glycosurie manquait complètement pendant des

périodes plus ou moins longues de la maladie, mais je considère comme démontré que, malgré l'absence du symptôme glycosurie, le diabète continue à évoluer, en affectant la forme du diabète insipide. Ainsi, en extirpant le pancréas, nous amenons la production de phénomènes très analogues à ceux de l'état morbide ; nous sommes aussi près que possible du cas pathologique, du vrai diabète.



V

SUR L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE L'ACROMÉGALIE

Par MM. **Pierre MARIE** et **Georges MARINESCO**

(Planche IV)

L'un de nous s'est appliqué à dégager du groupe des affections caractérisées par une macrosomie générale ou partielle l'acromégalie [1], caractérisée d'une façon générale par l'hypertrophie des extrémités.

Notre but est de prouver que l'acromégalie non seulement de par la clinique est une entité morbide, mais que, de par l'anatomie pathologique, elle a son individualité, et qu'en d'autres termes elle a un substratum anatomique qui lui est propre, tout en comportant des variations plus ou moins grandes. Cette réserve est nécessaire en raison du nombre restreint d'autopsies.

Nous avons étudié les régions et les organes suivants : la région du gros orteil (phalange et phalangine) et un morceau de peau du métatarse pour les extrémités inférieures, la région du nez pour la face ; le cerveau, la moelle épinière, sur le compte de laquelle l'un de nous se propose de revenir plus tard; le nerf optique avec la rétine, le grand sympathique, quelques nerfs sous-cutanés, les nerfs médian, lingual, hypoglosse pour le système nerveux ; le corps pituitaire et la glande thyroïde, les capsules surrénales, les reins et la rate ; les glandes salivaires, les amygdales et quelques ganglions lymphatiques, le sein et les ovaires, le cœur et quelques vaisseaux

pour le système glandulaire et l'appareil circulatoire. Les méthodes de préparation et de coloration ont été variables : le durcissement a été fait par la congélation, l'alcool, la liqueur de Müller. Le picro-carmin de Ranvier, le carmin, la safranine, l'hématoxyline de Bœhmer, les méthodes de Weigert, de Pal ont été alternativement employées comme moyens de coloration.

RÉGION DU GROS ORTEIL, PHALANGE UNGÉALE.

La couche cornée est plus dure, et son épaisseur est de $0^{mm},6$; le stratum lucidum hypertrophié se distingue d'une manière très nette sur les préparations au picro-carmin et contraste par sa couleur jaune avec le stratum granulosum dont les rangées cellulaires plus nombreuses contiennent une assez grande quantité d'éléidine. Les prolongements de la couche de Malpighi également hypertrophiée sont plus longs et peut-être plus irréguliers.

En général, les papilles sont plus larges, leur diamètre moyen est de $0^{mm},05$; on voit cependant aussi des papilles très étroites et longues. Les nerfs qui se rendent dans les corpuscules de Meissner sont souvent normaux, le corpuscule lui-même paraît altéré en ce sens que les cellules conjonctives de son enveloppe légèrement épaissie sont un peu plus nombreuses ; néanmoins, il n'y a pas de prolifération manifeste dans le tissu papillaire. Les vaisseaux des papilles, de même que ceux qui se trouvent à leur base, sont dilatés et à parois sclérosées. Le tissu du derme proprement dit est atteint d'une hypertrophie remarquable ; en effet, il présente une épaisseur de 150 millimètres, tandis que sur les pièces normales de cette région que nous avons examinées, il ne mesure que $0^{mm},50$ à $0^{mm},70$. Il présente partout la même structure. Parallèlement à l'axe du doigt, se montrent de gros faisceaux de tissu conjonctif, bien distincts et composés de fibres hypertrophiées. Perpendiculairement ou obliquement à ces faisceaux, on en trouve d'autres dont quelques-uns amincis se dirigent vers les papilles. Les parois des vaisseaux qui se trouvent dans ce tissu sclérosé sont épaissies et quelquefois leur tunique interne est si épaisse

qu'elle rétrécit tout à fait la lumière de l'artère. Parfois on voit dans le derme, et surtout à sa face profonde, des îlots de cellules rondes très denses et disposées d'une manière concentrique. Si on les examine à un fort grossissement, on constate que ce sont les noyaux des cellules qui se trouvent autour des vaisseaux. Le panicule adipeux accumulé dans le tissu conjonctif sous-cutané est surchargé de graisse. Les

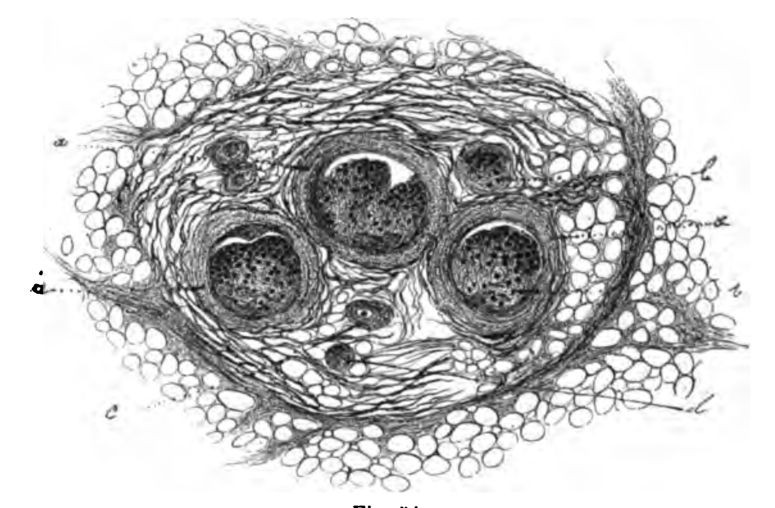


Fig. 5[1].

Péri- et endo-névrite des nerfs sous-dermiques.

a, *a*, *a*, Gaine lamellaire composée d'un grand nombre de courbes concentriques.
b, *b*, Tissu conjonctif intra-fasciculaire.
c, Petit vaisseau dont la paroi est épaissie.
d, Faisceau nerveux très grêle.

travées conjonctives qui rayonnent du périoste et des aponévroses hypertrophiées sont d'une épaisseur double, même triple, et plus nombreuses qu'à l'ordinaire. Les vaisseaux qui y cheminent sont également sclérosés. Cette lésion d'hypertrophie conjonctive est caractéristique pour les petits nerfs du derme et particulièrement pour ceux qui se trouvent dans le tissu sous-cutané. Leur gaine lamellaire hypertrophiée forme des espèces de capsules qui arrivent à des proportions considérables. Il suffit, pour en avoir une idée plus précise, de donner quelques chiffres. Les rapports de la gaine avec son

1. Les figures, 1, 2, 3, 4 forment la planche hors texte IV.

nerf dans la région mentionnée ci-dessus est de 1/5, 3/22, 3/25, etc. N'oublions cependant pas que la gaine lamelleuse des petits nerfs dans des régions qui sont soumises à des pressions, comme est celle que nous venons d'étudier, acquiert une épaisseur assez grande. Mais l'altération des nerfs ne se limite pas seulement à la gaine externe, au périnèvre, elle attaque aussi l'endonèvre, car les cloisons interfasciculaires sont plus épaisses, les noyaux des gaines de Schwann multipliés ; en outre, beaucoup de fibres nerveuses ont perdu leur myéline. Il y a donc une espèce de péri et endonévrite sur la signification desquelles nous reviendrons plus tard. Le tissu périfasciculaire dans lequel sont plongés les nerfs est aussi hypertrophié. Les nerfs qui se trouvent autour du périoste présentent des altérations analogues.

Les segments des glandes sudoripares sont séparés par du tissu conjonctif abondant, dense, riche en cellules fusiformes. Les tubes sécréteurs sont dilatés, $0^{m},08$, et remplis de cellules dégénérées, granuleuses et sans noyau ; leur membrane propre bien colorée est aussi plus épaisse. (Voir fig. 1, pl. IV.) La tunique connective des canaux excréteurs, qui quelquefois sont atrophiés, présente des lésions du même genre. Il est plus difficile de juger l'état des corpuscules de Pacini ; cependant il semble que la massue centrale agrandie contienne plus d'éléments cellulaires.

Le périoste et ses dépendances telles que les insertions tendineuses et aponévrotiques, comme nous l'avons dit plus haut, sont hypertrophiés. De la couche interne du périoste, qui contient beaucoup de cellules jeunes, se détachent de nombreuses fibres connectives et élastiques qui pénètrent dans l'os. Les travées osseuses ont des dimensions inégales, mais dans cette portion de l'os elles sont en général hypertrophiées. Les espaces médullaires qu'elles limitent ou qui se trouvent à leur intérieur sont dilatés et la moelle osseuse hyperplasiée. Les bords de ces travées sont tapissés d'ostéoblastes ; il se fait là, en conséquence, une apposition de substance osseuse ; mais le processus d'apposition et de résorption est de beaucoup plus actif pour l'extrémité postérieure de la phalangine du gros orteil.

L'étude de cette extrémité, qui est très augmentée et aplatie,

nous rend compte du mécanisme et de la nature des altérations subies par les os des extrémités. Le cartilage articulaire, dont l'aspect est très variable dans les divers points, offre les lésions principales des arthrites proliférantes. Aussi la substance fondamentale forme des bandes fortement colorées, fasciculées dans la direction de l'extrémité osseuse, et qui entourent des capsules cartilagineuses proliférées de formes et de dimensions variables. Tantôt les capsules mères sont ovoïdes ou rondes, ayant jusqu'à 40 μ, tantôt elles sont très allongées et forment des boyaux remplis de capsules secondaires, on observe enfin des capsules beaucoup plus petites qui ne contiennent qu'un nombre restreint de capsules filles. La substance intermédiaire est par places en voie de ramollissement et les cellules sorties de leurs capsules sont multipliées; les cavités qui résultent de la dissolution de la substance fondamentale sont remplies quelquefois de cellules rondes ou étoilées qui pénètrent avec les vaisseaux pour former des espaces médullaires.

Le dépôt de sels de chaux se fait comme pour l'ossification normale dans les parties du cartilage qui est à son maximum d'activité et le procédé d'ossification mis en jeu par le processus pathologique ne diffère par rien d'essentiel de celui de l'ostéogénèse normale. Toutefois, nous ferons remarquer en passant que les cellules multipliées n'affectent pas la forme si caractéristique de l'ossification normale, du cartilage sérié; mais leurs groupes plus irréguliers, comme nous venons de le voir, sont séparés par des masses larges, segmentées de tissu intermédiaire.

La ligne de séparation entre le cartilage et l'os est festonnée et irrégulière.

Les espaces médullaires de ce dernier sont dilatés et riches en vaisseaux et cellules jeunes. Les bourgeons cellulo-vasculaires partis de ces régions détruisent les cloisons intercellulaires du cartilage calcifié; par un mécanisme que nous ne saurions déterminer, les chondroplastes s'ouvrent et les cavités qui en résultent constituent les premiers espaces médullaires. Qu'est-ce que deviennent les cellules cartilagineuses mises ainsi en liberté; peut-être contribueront-elles avec certaines

cellules jeunes de la moelle à la formation des ostéoblastes, fait constaté par Ranvier sur des embryons humains?

Le processus destructif respecte la substance interstitielle du cartilage qui joue le rôle de travées directrices de l'ossification sur lesquelles se déposent des éléments cellulaires qui proviennent du bourgeon cellulo-vasculaire. L'apport successif des ostéoblastes qui sont englobés par la substance fondamentale que constituent les travées donne naissance à la création des couches osseuses nouvelles.

L'os de nouvelle formation, comme nous l'avons dit, diffère par ses caractères histochimiques de l'os ancien : en effet, dans les pièces colorées par le picro-carmin et montées dans le baume de Canada, sa substance fondamentale est uniforme et se colore en rouge intense, ses lamelles plus irrégulières ne présentent pas encore de stries perpendiculaires à leur direction.

Comme le fait justement remarquer Klebs, il ne s'agit pas là seulement d'une apposition de l'os nouveau, mais encore d'une véritable pénétration de celui-ci dans l'os ancien, pénétration très évidente en certains endroits. Il résulte de cette description que le cartilage sert à modeler l'os et que celui-ci se développe en longueur aux dépens du cartilage qui joue par conséquent un rôle passif. Quoiqu'il nous ait semblé que quelquefois le cartilage en prolifération peut se transformer directement en os, cependant une certaine réserve est nécessaire à cet égard.

A côté du processus d'ostéogénèse s'en développe un autre de résorption très apparent dans la diaphyse de la phalangine du gros orteil, qui lui donne cet aspect caractéristique constaté à l'œil nu. Les espaces médullaires s'agrandissent, la surcharge adipeuse de la moelle est considérable et les travées osseuses diminuent d'épaisseur. Celles-ci sont limitées assez souvent par des lamelles minces de substance osseuse, qui se teintent en rouge intense par le carmin, probablement de nouvelle formation. (Voir fig. 2, pl. IV.)

Cette résorption osseuse qui présente quelque analogie avec ce qui se passe dans l'ostéomalacie, en diffère cependant essentiellement. Ce qu'on peut affirmer pour le moment, c'est

que les phénomènes de production osseuse et de résorption sont intimement liés.

Depuis les travaux de M. Renaut on connaît l'influence destructive de la moelle embryonnaire qui aurait un rôle édi-

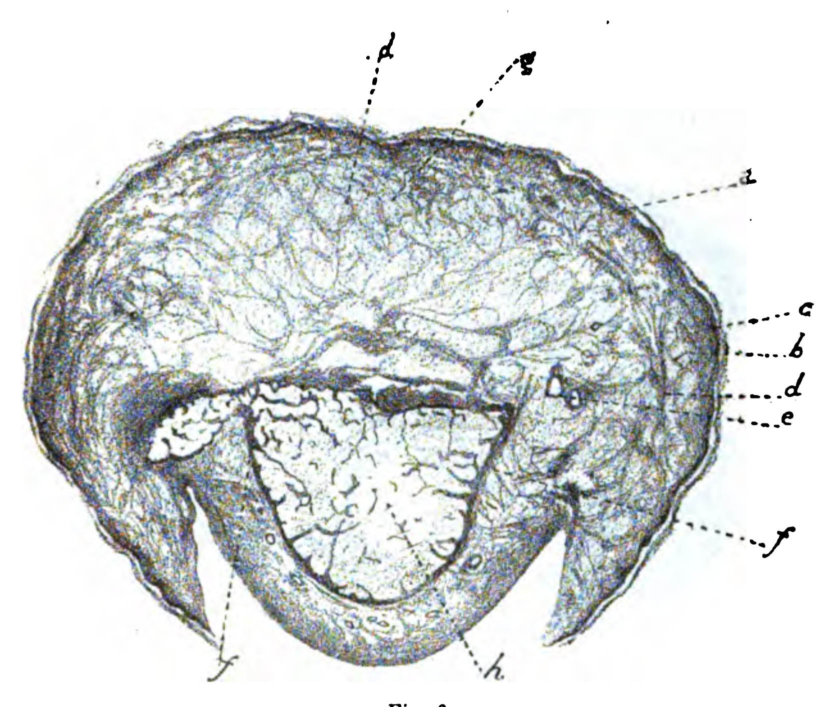


Fig. 6.

Section du gros orteil (acromégalie) (3 fois grossi).

a, Couches cornées épaissies.

b, Derme excessivement hypertrophié et composé de gros faisceaux de fibres conjonctives.

c, Couche de Malpighi épaissie.

d, Les travées conjonctives hypertrophiées qui rayonnent vers la face profonde du derme.

e, Parois des vaisseaux épaissies.

f, *f*, Périoste hypertrophié.

g, *g*, Travées osseuses hypertrophiées.

h, *h*, Cavités médullaires agrandies.

ficateur d'abord, destructeur ensuite. Il est possible aussi que la résorption de l'os soit la fonction des cellules spéciales de la moelle désignées par Kölliker sous le nom d'ostéoblastes; nous ajouterons cependant qu'il nous a été donné assez rare-

ment de constater la présence des grandes cellules sur les travées en voie de résorption.

Passons maintenant à l'étude du *périoste*. La couche externe de celui-ci est formée par des faisceaux hypertrophiés de tissu conjonctif très compact sans éléments cellulaires. Les

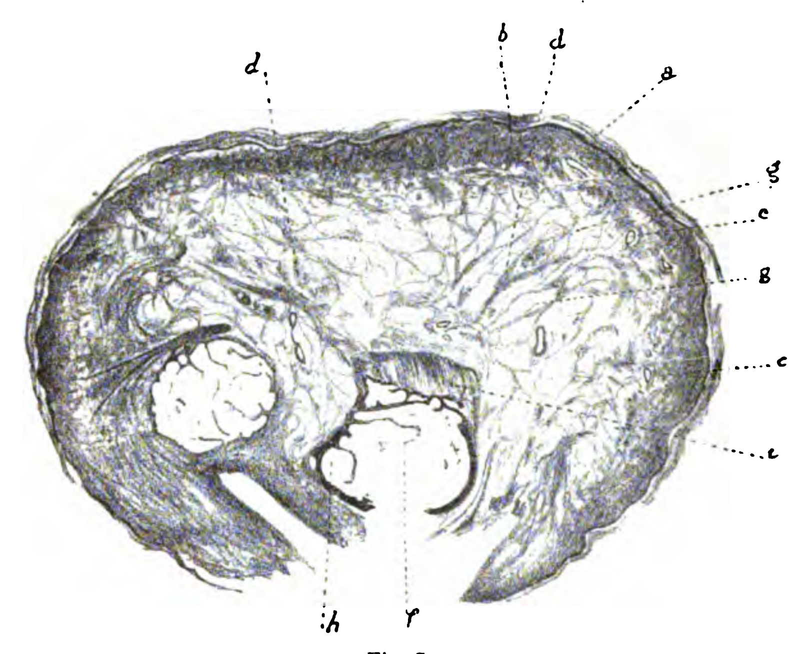


Fig. 7.

Section du gros orteil (3 fois grossi).

a, Épiderme.
b, Couche de Malpighi.
c, Derme de la peau.
d, Travées conjonctives qui, parties du périoste, des aponévroses, après avoir divisé les panicules adipeux en lobules graisseux *g*,*g*, se dirigent vers la face profonde du derme.
f, Travées osseuses.
g, Lobules graisseux.
h, Espaces médullaires, quelques travées osseuses sont tombées.
e, Vaisseau du tissu sous-cutané.
i, Insertion tendineuse.

vaisseaux sont nombreux; de plus, les artères présentent quelquefois une altération sur laquelle Klebs a beaucoup insisté. Il s'agit d'un épaississement de la tunique interne qui rétrécit la lumière du vaisseau. L'hyperplasie conjonctive de

cette gaine se présente assez souvent sous forme d'éminences; nous reviendrons plus tard sur la signification de ces lésions. Nous avons remarqué ensuite l'hypertrophie excessive de l'endothélium, dont les cellules, devenues piriformes, proéminent à l'intérieur du vaisseau. Les nerfs sont atteints de péri-endoneurite d'un degré moyen.

La couche interne, dont les éléments sont hyperplasiés, est le siège d'une néoformation osseuse. A mesure que le périoste se développe, sa couche interne est envahie par des ostéoblastes et de cette manière se produisent des couches osseuses nouvelles qui s'écartent de plus en plus du centre de l'os, mais qui sont disposées d'une façon moins régulière qu'à l'état normal. Les fibres du périoste constituent de véritables travées directrices et jouent par conséquent le même rôle que la substance intermédiaire du cartilage.

En résumé, les altérations des os et des articulations proviennent d'un trouble profond de nutrition dont la cause initiale est bien difficile à préciser. Cependant l'incitation ostéogénétique, qui constitue un phénomène essentiel de cette maladie, ne doit pas être attribuée, comme le veut Klebs, à la vascularisation excessive de l'os, qui serait le point de départ de tous ces troubles. Il est plus probable que la vascularisation, qui incontestablement est absolument nécessaire à la néoformation osseuse, reconnaît un autre point de départ qui, dans tous les cas, n'a rien à faire avec le thymus et qui reste à trouver.

Région du nez. — En dehors de l'épaississement modéré de l'épiderme et de la couche de Malpighi, et de l'hypertrophie papillaire, la lésion la plus saillante est ici aussi l'hypertrophie du derme dont les fibres conjonctives et élastiques sont augmentées de nombre et de volume.

La tendance hyperplasique peut être constatée également dans les dépendances les plus fines du derme. Examinons par exemple les poils et nous verrons que l'enveloppe connective du follicule est le double ou même le triple de l'état normal, la membrane vitrée est légèrement épaissie. Les glandes sébacées n'échappent pas non plus à cette lésion. En effet, leur membrane propre et le tissu qui les entoure sont hypertro-

phiés; les acini glomérulaires sont souvent dilatés et leurs cellules complètement dégénérées. Le tissu interstitiel des glandes sudoripares très abondant en certains endroits sépare des tubes glandulaires plus nombreux qu'à l'état normal et qui présentent les altérations décrites à propos de la peau des orteils; cependant nous y avons remarqué une particularité assez intéressante à relever. La cuticule que portent à leur surface libre les cellules de la rangée interne des canaux excréteurs est très hypertrophiée, au point de réduire la lumière du tube excréteur à un petit orifice; elle mesure en moyenne 7μ. Grâce à cette hypertrophie considérable et à la réfrangibilité spéciale qu'elle présente dans les pièces durcies par la liqueur de Müller et colorées au picro-carmin, il est très facile, à un faible grossissement, de reconnaître les tubes excréteurs.

Les muscles qui s'attachent à la face profonde de la peau du nez subissent l'influence du processus scléreux. En effet, les cloisons de tissu conjonctif qui séparent les divers faisceaux sont sensiblement augmentés et quelquefois même le faisceau primitif, la fibre musculaire, tout à fait isolée, est entourée d'une zone épaisse de tissu conjonctif fibreux; on n'y voit que rarement la dégénérescence hyaline des fibres musculaires dont les dimensions sont très variables.

Le derme de la peau du nez et le tissu interstitiel des muscles sont parcourus par de nombreux capillaires anastomosés, dont l'endothélium est très apparent. Il est probable qu'un bon nombre de ces vaisseaux sont de nouvelle formation. Mais c'est dans les papilles, qui sont très vasculaires, qu'on peut se rendre compte de cette formation. En effet, on voit partir de capillaires, qui forment souvent un bouquet vasculaire, des expansions très fines, visibles seulement à un fort grossissement, qui ressemblent à ce que Ranvier a décrit sous le nom de cellules vaso-formatrices.

Il est facile de constater dans la charpente cartilagineuse du nez et spécialement à la périphérie du cartilage de la cloison une prolifération cellulaire active; la substance intermédiaire dans cet endroit se colore fortement. Dans le cartilage de la cloison également nous avons signalé une altération impor-

tante : il s'agit de la métaplasie du cartilage, d'une transformation conjonctive. Le cartilage est traversé en divers points par des îlots de tissu conjonctif en évolution très vasculaire, constitués par une trame d'aspect plus ou moins réticulée qui contient des cellules fusiformes et quelques cellules embryonnaires. La région du cartilage qui subit cette lésion est divisée en blocs irréguliers, dont la substance fondamentale finit par se résorber, tandis que les cellules cartilagineuses dégagées de leurs capsules disparaissent, mais pas toutes, parce que nous avons remarqué à la périphérie des îlots mentionnés des cellules cartilagineuses qui changent de forme et de grandeur et concourent à la formation des cellules du tissu nouveau. Le phénomène initial de cette métaplasie est la vascularisation du cartilage qui doit disparaître, dont la surface se couvre d'un réseau capillaire très riche.

Les vaisseaux qui se trouvent dans le tissu conjonctif qui entoure les cartilages présentent une hypertrophie concentrique très manifeste et leurs vasa vasorum sont en grand nombre et à parois hypertrophiées; les nerfs de cette région sont dégénérés.

L'aspect caverneux de la muqueuse nasale est très caractéristique à cause de la dilatation excessive des vaisseaux, ce qui permet la transsudation et l'infiltration de la muqueuse par les éléments du sang.

Le derme de la muqueuse, hypertrophié au point de constituer une véritable pachydermie, et de la peau du nez est parsemé d'un très grand nombre de cellules plasmatiques d'Ehrlich, fait commun, comme on sait, à la plupart des hyperplasies chroniques de la peau.

Langue. — Le derme est ici, comme pour les autres extrémités du reste, très hypertrophié, mais il est très riche en cellules, ce qui s'explique probablement par le fait que la lésion y est plus récente. Les papilles filiformes ou coniques sont de beaucoup plus larges qu'à l'état normal et contiennent un très grand nombre de cellules rondes à noyau fortement coloré et des cellules fusiformes à noyau pâle, ovoïde et granuleux. Le pinceau papillaire qui se trouve au sommet de ces papilles contient quelquefois 18 à 20 pro-

phiés; les acini glomérulaires sont souvent dilatés et leurs cellules complètement dégénérées. Le tissu interstitiel des glandes sudoripares très abondant en certains endroits sépare des tubes glandulaires plus nombreux qu'à l'état normal et qui présentent les altérations décrites à propos de la peau des orteils; cependant nous y avons remarqué une particularité assez intéressante à relever. La cuticule que portent à leur surface libre les cellules de la rangée interne des canaux excréteurs est très hypertrophiée, au point de réduire la lumière du tube excréteur à un petit orifice; elle mesure en moyenne 7μ. Grâce à cette hypertrophie considérable et à la réfrangibilité spéciale qu'elle présente dans les pièces durcies par la liqueur de Müller et colorées au picro-carmin, il est très facile, à un faible grossissement, de reconnaître les tubes excréteurs.

Les muscles qui s'attachent à la face profonde de la peau du nez subissent l'influence du processus scléreux. En effet, les cloisons de tissu conjonctif qui séparent les divers faisceaux sont sensiblement augmentés et quelquefois même le faisceau primitif, la fibre musculaire, tout à fait isolée, est entourée d'une zone épaisse de tissu conjonctif fibreux; on n'y voit que rarement la dégénérescence hyaline des fibres musculaires dont les dimensions sont très variables.

Le derme de la peau du nez et le tissu interstitiel des muscles sont parcourus par de nombreux capillaires anastomosés, dont l'endothélium est très apparent. Il est probable qu'un bon nombre de ces vaisseaux sont de nouvelle formation. Mais c'est dans les papilles, qui sont très vasculaires, qu'on peut se rendre compte de cette formation. En effet, on voit partir de capillaires, qui forment souvent un bouquet vasculaire, des expansions très fines, visibles seulement à un fort grossissement, qui ressemblent à ce que Ranvier a décrit sous le nom de cellules vaso-formatrices.

Il est facile de constater dans la charpente cartilagineuse du nez et spécialement à la périphérie du cartilage de la cloison une prolifération cellulaire active; la substance intermédiaire dans cet endroit se colore fortement. Dans le cartilage de la cloison également nous avons signalé une altération impor-

tante : il s'agit de la métaplasie du cartilage, d'une transformation conjonctive. Le cartilage est traversé en divers points par des îlots de tissu conjonctif en évolution très vasculaire, constitués par une trame d'aspect plus ou moins réticulée qui contient des cellules fusiformes et quelques cellules embryonnaires. La région du cartilage qui subit cette lésion est divisée en blocs irréguliers, dont la substance fondamentale finit par se résorber, tandis que les cellules cartilagineuses dégagées de leurs capsules disparaissent, mais pas toutes, parce que nous avons remarqué à la périphérie des îlots mentionnés des cellules cartilagineuses qui changent de forme et de grandeur et concourent à la formation des cellules du tissu nouveau. Le phénomène initial de cette métaplasie est la vascularisation du cartilage qui doit disparaître, dont la surface se couvre d'un réseau capillaire très riche.

Les vaisseaux qui se trouvent dans le tissu conjonctif qui entoure les cartilages présentent une hypertrophie concentrique très manifeste et leurs vasa vasorum sont en grand nombre et à parois hypertrophiées; les nerfs de cette région sont dégénérés.

L'aspect caverneux de la muqueuse nasale est très caractéristique à cause de la dilatation excessive des vaisseaux, ce qui permet la transsudation et l'infiltration de la muqueuse par les éléments du sang.

Le derme de la muqueuse, hypertrophié au point de constituer une véritable pachydermie, et de la peau du nez est parsemé d'un très grand nombre de cellules plasmatiques d'Ehrlich, fait commun, comme on sait, à la plupart des hyperplasies chroniques de la peau.

Langue. — Le derme est ici, comme pour les autres extrémités du reste, très hypertrophié, mais il est très riche en cellules, ce qui s'explique probablement par le fait que la lésion y est plus récente. Les papilles filiformes ou coniques sont de beaucoup plus larges qu'à l'état normal et contiennent un très grand nombre de cellules rondes à noyau fortement coloré et des cellules fusiformes à noyau pâle, ovoïde et granuleux. Le pinceau papillaire qui se trouve au sommet de ces papilles contient quelquefois 18 à 20 pro-

longements. L'hyperplasie conjonctive attaque l'appareil musculaire de la langue et en effet le tissu conjonctif qui entoure les faisceaux musculaires secondaires est souvent hypertrophié et pénètre entre les fibres musculaires (qui sont quelquefois tout à fait isolées) en les dissociant. Les vaisseaux qui se trouvent dans ce tissu ne présentent qu'un léger épaississement de leur gaine externe; le tissu conjonctif des nerfs, périneurium et endoneurium est aussi hyperplasié, mais la lésion n'est pas du tout aussi prononcée que pour les extrémités des membres.

La fibre musculaire subit une série de processus qui caractérise les myopathies en général : ses noyaux sont multipliés et disposés tantôt en séries linéaires, tantôt en amas; ensuite la fibre est dissociée en ses éléments primitifs et les fibres qui en résultent, riches en noyaux, revêtent l'apparence des fibres musculaires embryonnaires. Cependant ces éléments ont une destinée transitoire, leur striation disparaît, la substance musculaire s'atrophie et le tissu qui reste présente les réactions du tissu conjonctif ordinaire. C'est grâce à ce processus qu'on peut se rendre compte de l'hyperplasie abondante qui entoure les fibres et les groupes musculaires. Quelquefois on observe une espèce de *transformation aiguë* des fibres musculaires. Ces dernières sont remplacées par des cylindres cellulaires où seulement quelques vestiges de striation nous indiquent les tracés des fibres musculaires. On ne voit que rarement la transformation hyaline des fibres musculaires.

Somme toute, la lésion que nous venons de constater pour la langue est homologue à celle des autres extrémités. La macroglossie dépend essentiellement de l'hyperplasie du tissu conjonctif du derme et des papilles, et ensuite de la prolifération du tissu conjonctif inter et intra-fasciculaire de l'appareil musculaire de la langue.

La muqueuse de l'*épiglotte* épaissie est infiltrée de cellules musculaires qui se trouvent particulièrement dans les couches superficielles; on n'observe que par-ci et par-là quelques nerfs un peu dégénérés; les cellules du cartilage en voie de multiplication forment des groupes cohérents qui se colorent d'une manière intense.

L'hypertrophie de la muqueuse laryngée est encore plus considérable, elle est presque double de la muqueuse normale. Les vaisseaux sont dilatés et épaissis. Ici l'infiltration de la muqueuse pénètre dans la profondeur entre les acini glandulaires qui sont distendus par les cellules.

On voit donc que l'altération principale dans ces muqueuses, comme pour la peau, consiste dans une *pachydermie* simple. Le cartilage thyroïde est transformé, en partie, en tissu osseux, dont les espaces médullaires sont remplis de cellules jeunes; les autres cartilages offrent une multiplication cellulaire bien caractérisée.

Grand sympathique. — C'est le ganglion cervical inférieur qui offre au microscope les lésions les plus caractéristiques. Sur des préparations traitées d'après les méthodes de Weigert et Pal, on constate déjà à un faible grossissement que les parois des petits vaisseaux sont très épaissies, uniformes et peu colorées. Comme les couleurs d'aniline n'ont aucune action spéciale sur les gaines des vaisseaux, il est facile de comprendre qu'il s'agit là d'une sclérose simple. La lumière de ces canaux vasculaires est tantôt agrandie et quelquefois les vaisseaux ainsi dilatés présentent sur leur trajet des dilatations fusiformes; tantôt au contraire elle est rétrécie au point de figurer des sortes de fentes au niveau desquelles la circulation est entravée.

La tunique externe des grandes artères est sclérosée et ses vasa vasorum nombreux.

Les éléments nerveux par le fait de la sclérose interstitielle sont comprimés et atrophiés, et on trouve des cellules ganglionnaires réduites à une petite boule sans noyau, d'autres sont fortement pigmentées; enfin il y en a encore qui, tout en ayant le volume normal, cependant sont informes et d'une coloration très intense. On ne voit que très rarement l'épaississement de la capsule des cellules.

Il s'agit donc d'une sclérose fort intense des petits vaisseaux accompagnée de l'altération des cellules et des fibres nerveuses.

Il est difficile d'interpréter la valeur de ces lésions quand on sait qu'on peut trouver dans le sympathique des altérations

très variables sans aucune symptomatologie précise; cependant nous ferons remarquer que la lésion dans ce cas est trop caractéristique pour être accidentelle. En effet, l'hypertrophie constatée à l'œil nu dépend d'une altération, facile à déceler à

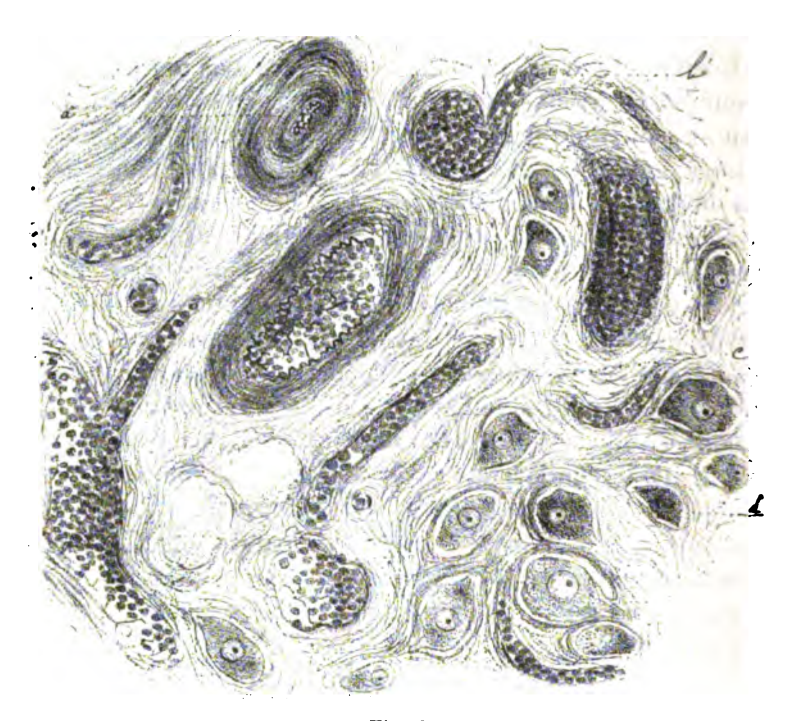


Fig. 8.

Ganglion inférieur du sympathique cervical.

a, *a*, Sclérose hyaline des parois des vaisseaux qui sont hyperémiés.
b, *b'*, Vaisseaux dilatés, en *b'* dilatation en ampoule.
c, Tissu interstitiel proliféré.
d, *d*, Cellules ganglionnaires.

l'aide du microscope, de la sclérose des vaisseaux et du tissu interstitiel.

D'autre part, si l'on tient compte que l'hypertrophie a été constatée encore dans d'autres cas, on est porté à croire qu'elle constitue une des déterminations de l'acromégalie, si tant est qu'elle ne joue pas un rôle considérable dans le développement de celle-ci.

En ce qui concerne les lésions du *cœur* et des *gros vaisseaux*, nous n'avons vu que des lésions minimes; cependant nous avons rencontré dans les régions attaquées par le processus pathologique des altérations qui se rapprochaient de celles décrites par Klebs et auxquelles il attribue une certaine importance.

Il est permis d'affirmer que l'hypertrophie concentrique et excentrique des vaisseaux, qui dépend de l'hyperplasie des tuniques internes et externes, doit rentrer dans le cadre anatomique de l'acromégalie, par le fait que ces deux gaines sont de nature conjonctive; tandis que la lésion de la tunique moyenne est secondaire; cependant, le mécanisme de l'altération des vaisseaux est plus compliqué parce que, d'une part, les conditions dynamiques de la circulation sont changées et que, d'autre part, ils subissent également la sollicitation du processus acromégalique.

L'examen du *sang* de trois malades atteints d'acromégalie nous a démontré que le nombre des globules rouges et la quantité d'hémoglobine sont diminués; il semble que cette lésion apparaît de bonne heure, car elle a été constatée dans un cas où l'affection était récente. L'examen du sang d'un de ces malades a été également pratiqué par M. Lion, dans le laboratoire de M. le professeur Hayem, et le résultat a été concordant. De plus, chez une malade arrivée à une phase très avancée de la maladie, le nombre des globules blancs était sensiblement augmenté; il est probable que l'hyperplasie de la moelle osseuse joue quelque rôle dans cette leucocytose, parce qu'il y avait en même temps des globules rouges à noyau et des cellules éosinophiles en nombre plus grand qu'à l'état normal.

Rein. — Sous la capsule épaissie de l'organe, on voit à un faible grossissement des zones de grandeur variable à forme triangulaire; dont la base est vers la périphérie, où les glomérules très colorés, quelquefois atrophiés, sont entourés d'un anneau fibreux; leurs capillaires sont en grande partie sclérosés ou hyalins; les tubes urinifères, très réduits de volume, sont tapissés d'une couche épithéliale nécrosée; ces cellules atrophiées se colorent mal et n'ont plus de noyau. Le tissu

conjonctif intertubulaire est infiltré de cellules rondes et contient des capillaires dilatés. Les zones décrites ne sont autre chose que des infarctus dont quelques-uns plus anciens forment des cicatrices déprimées à la surface de l'organe.

Entre ces noyaux d'infarctus, les tubes contournés sont remplis de cellules hypertrophiées, troubles, dégénérées. Les glomérules de Malpighi paraissent un peu plus grands qu'à l'ordinaire, parce que leurs capillaires et l'artère afférente sont très dilatés ; autrement ils ne présentent qu'un léger épaississement de la capsule de Bowman. Les anses de Henle contiennent des cylindres ou des gouttes colorées en rouge foncé par la safranine, l'épithélium de la branche ascendante est également dégénéré.

Dans la région des rayons médullaires, on observe encore quelques tubes excessivement dilatés et remplis d'un grand nombre de cellules d'apparence vasculaire.

La substance pyramidale très hyperémiée, ses capillaires dilatés compriment quelquefois les tubes urinifères; d'autres tubes au contraire sont dilatés et leur épithélium desquamé est dégénéré. Le tissu interstitiel offre une sclérose d'un degré moyen dans les deux substances, corticale et médullaire.

Les lésions ci-dessus indiquées peuvent être rapportées à une néphrite parenchymateuse chronique qui atteint, en même temps que les tubes contournés, les anses de Henle et les tubes collecteurs.

Les capsules surrénales, légèrement atrophiées, en dehors de la dégénérescence graisseuse si fréquente chez l'adulte, offrent des endroits circonscrits de la substance corticale, où les cellules sont disparues par atrophie.

Sein. — A la section de l'organe évidemment atrophié, on voit de petites cavités, dont le diamètre peut atteindre jusqu'à 6 millimètres, disséminées d'une façon irrégulière et remplies d'une substance crémeuse et d'une couleur blanc jaunâtre,

Au microscope, on constate que des acini glandulaires ont disparu, tandis que les conduits glandulaires distendus par une substance qui contient des vésicules et des gouttelettes graisseuses, et des cristaux aciculaires, forment les kystes dont nous avons parlé. Les parois de ceux-ci sont composées

de tissu conjonctif lamelleux entre les espaces duquel il y a beaucoup de cellules fusiformes et de vaisseaux capillaires très dilatés. Le tissu interstitiel représenté par du tissu conjonctif lâche contient un grand nombre de cellules rondes, fusiformes, étoilées, et des cellules plasmatiques d'Ehrlich.

Nous avons donc affaire à une hypertrophie du tissu interstitiel avec transformation kystique des conduits glandulaires, lésions que l'on rencontre fréquemment chez les vieilles femmes.

La *rate* est hypertrophiée, elle pèse 685 grammes, sa hauteur verticale est de 200 millimètres, son plus grand diamètre transversal 135 millimètres; son épaisseur 65 millimètres. A la section de l'organe les follicules sont très distincts et contrastent avec le fond rouge noirâtre du parenchyme.

La capsule et le système trabéculaire sont très épaissis, les parois des artères et des veines participent également à cette altération et sont souvent infiltrées et entourées d'une zone de cellules mélanifères; ces dernières peuvent atteindre 10 à 14 μ.

Le pigment formé de grosses granulations se trouve aussi dans les cellules endothéliales des veines et dans les follicules de Malpighi.

La pulpe de la rate hyperplasiée contient un grand nombre de globules rouges, dont quelques-uns sont en voie de destruction: ses leucocytes contiennent par-ci par-là du pigment brun noirâtre. Le tissu réticulé n'est pas atteint.

Cette pigmentation de la rate, qui reconnaît sans doute pour cause une forte destruction des globules rouges dans la pulpe splénique ou dans les voies sanguines, ne peut pas être attribuée d'une manière certaine à l'impaludisme, car il paraît que la malade n'a pas subi l'influence de l'infection malarique; cependant les altérations décrites nous prouvent qu'il s'agit là d'une inflammation chronique traduite par l'hyperplasie du système trabéculaire et des parois des vaisseaux, avec la participation du parenchyme de la rate.

Dans les *amygdales* les follicules ont en parties disparu et sont remplacés par un tissu conjonctif fibreux; la sclérose envahit également les parois de vaisseaux dont la lumière est rétrécie, les lymphatiques dilatés.

On ne rencontre que rarement des nerfs dégénérés ou à gaine hypertrophiée.

Les glandes en grappe qui se trouvent au pourtour de l'organe, contiennent des cellules dégénérées; leurs conduits excréteurs sont dilatés. Quant aux ganglions lymphatiques que nous avons étudiés, la plupart présentaient une dégénérescence fibreuse.

Nerf optique et *rétine*. — Dans les coupes transversales traitées par la méthode de Weigert on voit la disparition complète de la gaine colorée en noir par l'hématoxyline. De la face profonde de la pie-mère se détachent des travées connectives très épaisses qui portent des vaisseaux très sclérosés et à lumière rétrécie. Dans le système alvéolaire formé par les tractus pie-mériens se trouve un tissu granuleux qui représente la section optique de fibrilles très fines; on y remarque en même temps quelques cylindraxes. De sorte que le nerf optique est composé dans ce cas de deux réseaux, l'un représenté par les trabécules conjonctives et les vaisseaux sclérosés, l'autre par un tissu fibrillaire névroglique qui remplace les fibres nerveuses disparues.

Quant aux enveloppes périphériques du nerf optique, la dure-mère est très épaisse, ses vaisseaux sanguins et lymphatiques sont dilatés, ses nerfs dégénérés; au-dessous d'elle, dans l'espace arachnoïdien il y a un exsudat assez riche en cellules. La pie-mère est très épaisse.

Dans la papille l'atrophie du nerf optique présente la même intensité et l'altération s'étend dans les couches rétiniennes des fibres nerveuses.

Il s'agit donc de l'atrophie complète des fibres nerveuses, avec l'hyperplasie du tissu conjonctif qui se trouve autour et à l'intérieur du nerf et la prolifération de la névroglie.

Le *corps thyroïde* est notablement atrophié, cette atrophie porte d'ailleurs sur tous les lobes de cette glande. Les lobes latéraux présentent tout au plus le volume d'une sangsue, la partie médiane va jusqu'au troisième anneau de la trachée et est d'une épaisseur minime; le poids de l'organe dans son entier est de 27 grammes.

La surface de section présente quelques rares nodules, de

consistance plus ferme que le reste de l'organe, bien limités, entourés d'une capsule et qui atteint les dimensions d'une amande.

Les altérations microscopiques sont variables. La plupart des follicules sont remplis par une substance uniforme, — colorée par la safranine, tantôt en rouge foncé, tantôt en rouge pâle, — qui distend les alvéoles et en comprime l'épithélium. Notons que par le picro-carmin cette substance prend très souvent un éclat hyalin, quelquefois cependant elle est d'un jaune brillant. Les vaisseaux capillaires qui se trouvent dans le tissu interstitiel sont très hyperémiés, ce qui facilite la transsudation du plasma et des globules sanguins, ce qui nous permet de comprendre la nature de la substance foncée décrite et la présence d'un grand nombre de globules rouges qui sont englobés dans cette substance.

D'autres follicules contiennent beaucoup de cellules glandulaires très serrées à type embryonnaire ; on observe également des alvéoles de transition dont seulement le centre est occupé par des blocs de substance hyaline ou colloïde, tandis qu'à la périphérie il y a des cellules jeunes.

Les nodules dont nous avons parlé contiennent spécialement une autre variété de follicules dont la partie centrale est libre ou bien présente de la substance colloïde, et les cellules périphériques elles-mêmes subissent la dégénérescence colloïde.

Les vésicules de la glande thyroïde, quelles que soient leurs formes, contiennent des cristaux, cependant le siège de prédilection de ceux-ci est dans les follicules des nodules. Le plus souvent ces cristaux affectent la forme d'octaèdres qui donnent à l'œil la sensation de croix de Malte, ou d'enveloppe de lettre, comme la cristallisation artificielle de l'oxalate de calcium. Tout ce qu'on peut dire, c'est que cette forme n'appartient qu'à deux sels, au chlorure de sodium ou à l'oxalate de chaux. Le fait que ces cristaux ont résisté à une longue macération de la glande dans l'eau plaide en faveur du dernier de ces sels. Ces cristaux sont si abondants quelquefois qu'ils farcissent les follicules.

Mais en dehors de ces cristaux nous en avons observé

d'autres dont la nature est beaucoup plus difficile à déterminer. Il s'agit en effet de rhomboèdres très fins, ou bien des faisceaux aciculaires et disposés par groupes à l'intérieur des follicules. Il est probable que ces cristaux proviennent de la matière colorante du sang, si l'on tient compte de la forte hyperémie des vaisseaux capillaires et de l'épanchement du sang dans les follicules. Dans ce dernier cas, nous aurions affaire à l'hématoïdine ou à un dérivé analogue. M. Salkowski, qui a eu l'obligeance d'examiner les cristaux, a partagé cette hypothèse. Somme toute, les lésions microscopiques trouvées dans le corps thyroïde consistent dans une hyperplasie parenchymateuse de certains follicules et dans la formation des masses hyalines et colloïdes à l'intérieur d'un grand nombre de follicules.

Quant à la présence des cristaux, quoique la fréquence de l'oxalate de chaux dans la glande thyroïde soit bien établie, leur signification ne reste pas moins obscure. Les cristaux du deuxième genre proviennent probablement du sang qui a inondé les follicules.

Corps pituitaire. — Nous arrivons à la description de l'organe qui, par sa lésion constante, par son hypertrophie singulière, a attiré l'attention des pathologistes et constitue certainement un point des plus obscurs dans cette maladie ; nous voulons parler du *corps pituitaire*. (Voir fig. 3 et 4, pl. IV.)

La glande a le volume d'une pomme d'api de grosseur moyenne, son diamètre transversal est de 38 millimètres, l'antéro-postérieur de 32 millimètres. La surface de l'organe, un peu irrégulière, présente de petits nodules, qui font saillie sous la capsule. Le fond de la selle turcique est parsemé de crêtes osseuses très aiguës, comme des aiguilles, recouvertes par la dure-mère amincie. Lorsqu'on examine la tumeur, le cerveau reposant par sa convexité dans la boîte crânienne détachée, on voit que la surface inférieure de la tumeur, surface qui, dans cette position, devient supérieure, n'atteint pas tout à fait le niveau de l'extrémité antérieure des lobes sphénoïdaux. En avant du corps pituitaire se trouvent les lobes olfactifs un peu minces, sans qu'on puisse affirmer qu'ils soient atrophiés. Le chiasma des nerfs optiques est complètement recouvert par la tumeur et, lorsqu'on soulève celle-ci, on con-

state qu'il est très nettement atrophié par suite de la compression ainsi exercée sur lui.

La surface de section de l'hypophyse est d'un aspect variable ; on y voit en effet, particulièrement dans sa partie centrale, des bandes nacrées de nature fibreuse qui s'irradient vers la périphérie en se mettant en rapport avec la capsule et divisent le parenchyme glandulaire en lobules de forme et coloration variables. La consistance du parenchyme est assez ferme, dans quelques points cependant il est très friable.

L'image microscopique diffère en bien des points de celle du corps pituitaire normal. L'enveloppe de la tumeur pituitaire est composée à sa périphérie d'un feutrage de tissu fibreux qui dans la profondeur devient plus compact et forme des lamelles, entre les espaces desquelles il y a des alvéoles glandulaires, qui sont tantôt associés par groupes, tantôt, ce qui est plus rare, isolés. Ces alvéoles capsulaires suivent le trajet des vaisseaux capillaires qui sont dilatés comme s'ils étaient injectés ; leur grand axe est parallèle à celui de la capsule. A un petit grossissement ces alvéoles rappellent la configuration générale des follicules du corps pituitaire normal ; cependant, nous ferons remarquer que leur diamètre est très variable et qu'il est bien difficile d'y apercevoir les deux espèces de cellules qu'on distingue dans le lobe antérieur de la glande normale. Il est très rare de voir à l'intérieur de ces alvéoles des boules colloïdes.

Les follicules *sous-capsulaires* se présentent plutôt sous la forme de conduits glandulaires perpendiculaires à la capsule, tapissés de cellules prismatiques implantées transversalement et qui offrent un noyau ovale et rond très coloré par l'hématoxyline ou la safranine. Dans ces follicules cylindriques les cellules qui ne forment qu'une seule rangée se disposent de telle manière qu'elles laissent un canal central. Quelquefois on a l'impression que ces follicules glandulaires sont en communication les uns avec les autres. Les vaisseaux dans cette région ne présentent aucune modification apparente.

Au-dessous des follicules sous-capsulaires l'aspect est tout à fait différent. La paroi des alvéoles, si mince, à peine visible à l'état normal, devient une membrane épaisse, sans éléments

cellulaires, dans laquelle cheminent des vaisseaux à parois également sclérosées.

Les mailles formées par ces vaisseaux et le tissu scléreux qui les entoure sont remplies de cellules très variables d'aspect et de forme. Leur diamètre varie entre 7 et 22 μ, il y en a qui possèdent jusqu'à 7 noyaux et simulent l'aspect des cellules géantes.

A un degré plus avancé de sclérose alvéolaire les cellules subissent des altérations profondes. Le tissu glandulaire est remplacé par un tissu uniforme et par un système de capillaires sclérosés à parois rigides et réfringentes. Le peu de cellules qui restent encore sont distribuées irrégulièrement sur la surface de ce tissu. Elles ont perdu leur noyau ; leur protoplasma, qui se colore difficilement, possède des vacuoles ; en un mot, les cellules sont nécrosées. On ne voit que très rarement dans ce tissu des cellules étoilées à prolongements fixes et multiples et semblables à des cellules de Deiters. En certains endroits les capillaires sont excessivement dilatés et hyperémiés. Toujours dans ce tissu on voit des corpuscules brillants, incolores, de 4 à 5 μ, qui proviennent peut-être de la destruction des cellules.

Les veines et les artères de cette région sont dilatées ; mais en outre, la paroi des artères est sclérosée, uniforme, et il est impossible de distinguer la tunique moyenne, altération qui nous rappelle celle des vaisseaux du grand sympathique.

Il ressort de cette description que la glande pituitaire est en voie de progression par sa périphérie, tandis que le centre présente des altérations régressives. Cependant le tissu de nouvelle formation n'a qu'une durée éphémère. Il suffit, pour s'en convaincre, d'examiner un bourgeon qui fait saillie à la surface de l'organe. On y voit en effet d'une manière rigoureuse la marche des lésions ci-dessus indiquée. C'est toujours la partie centrale qui subit le processus de sclérose des alvéoles et des vaisseaux et la nécrose des cellules, tandis que les follicules périphériques sont en voie d'accroissement hyperplasique.

La tumeur de l'hypophyse est sous la dépendance de l'hyperplasie des cellules glandulaires, de l'augmentation de volume des follicules et de la sclérose si considérable des parois

des vaisseaux et des alvéoles. Quant au mécanisme qui détermine la néorformation glandulaire, il est difficile de le connaître ; il est probable cependant que les vaisseaux jouent un certain rôle dans le processus de l'hyperplasie. Les follicules de nouvelle formation reproduisent la configuration générale des alvéoles du corps pituitaire normal et leurs cellules ne s'écartent pas beaucoup du type des cellules glandulaires en général. Cependant, nous ajoutons que les diverses méthodes de coloration ne nous ont pas révélé d'une manière nette les deux espèces de cellules, chromophiles et maternelles de la glande normale.

Quant au tissu de la partie postérieure de la glande, nous n'avons pu le retrouver, fait constaté par MM. Weigert et Eisenlohr pour des tumeurs de l'hypophyse et, qui, sauf peut-être celle du premier de ces auteurs, n'appartenaient pas à l'acromégalie. Il s'agit donc d'une hyperplasie glandulaire, progressive, d'un *adémone* si l'on veut, avec la participation des vaisseaux et du tissu interstitiel qui sont sclérosés et avec la nécrose des cellules.

On ne saurait voir dans cette lésion de la glande pituitaire une altération *sui generis*, spéciale à l'acromégalie, d'autant plus qu'on ne connaît pas la relation qui existe entre cette maladie et la tumeur pituitaire. Dans tous les cas, il nous semble difficile d'admettre l'opinion de Klebs, quelle que soit la juste autorité de cet anatomo-pathologiste, lorsqu'il prétend que l'hyperplasie du corps pituitaire est une simple manifestation partielle du processus d'hypertrophie de tout le contenu du crâne.

En résumé, nous avons constaté pour les extrémités des membres l'hyperplasie des papilles et une hypertrophie considérable du derme. Tous les appareils conjonctifs sont très épaissis, même les plus fins, tels que les membranes connectives des glandes sudoripares, des glandes sébacées, des follicules pileux, les parois des vaisseaux et spécialement leur gaine externe et interne, et cette hypertrophie atteint son maximum sur la gaine lamellaire des nerfs sous-dermiques qui sont en même temps dégénérés. L'altération diminue dans les nerfs sous-cutanés et disparaît à peu près dans les gros troncs,

ainsi le nerf médian n'offre qu'une légère hyperplasie du tissu conjonctif inter-fasciculaire.

Les septa conjonctifs qui rayonnent de la face profonde du derme vers le périoste ou le périchondre, de même que ces derniers, sont également très hypertrophiés, les insertions tendineuses, aponévrotiques participent aussi à cette altération.

Pour les modifications des os, nos études confirment les résultats obtenus par Klebs dans son autopsie. Il existe, en effet, non seulement de l'hypertrophie des travées osseuses, mais aussi un processus d'ostéogénèse remarquable qui assure l'accroissement des os en longueur et en épaisseur. Il est très possible que la lésion primordiale des extrémités soit en rapport avec cette incitation d'ostéogénèse.

La macroglossie est due à l'épaississement considérable du derme, du tissu conjonctif interfasciculaire et intrafasciculaire; les noyaux proliférés de la fibre musculaire finissent par détruire la substance contractile. Il est à remarquer que les nerfs lingual et hypoglosse ne laissent voir que des altérations insignifiantes et les ramuscules nerveux de la langue ne présentent pas une dégénérescence aussi prononcée que celle des autres extrémités.

Les muqueuses linguale, nasale, celles du larynx et de la trachée sont atteintes d'une pachydermie simple avec infiltration cellulaire.

Pour le système nerveux nous avons vu que le sympathique, particulièrement le ganglion cervical inférieur, est le siège d'une sclérose très marquée ; dans le cerveau la névroglie est hyperplasiée. Le système nerveux périphérique montre des lésions seulement dans les régions atteintes par le processus acromégalique. C'est toujours dans ces régions que les vaisseaux sanguins sont sclérosés ou hyperplasiés ; les vaisseaux lymphatiques ne sont qu'en certains endroits atteints.

Le système glandulaire subit des altérations variables. Dans les reins, la substance corticale présente les lésions d'une néphrite chronique parenchymateuse ; le tissu interstitiel est atteint d'une sclérose modérée ; en outre, nous avons vu, à la périphérie de l'organe, des noyaux d'infarctus.

Les follicules du corps thyroïde sont hyperplasiés, kys-

tiques et contiennent souvent des cristaux d'hémoglobine. Dans le corps pituitaire, il y a hyperplasie des follicules, sclérose considérable des vaisseaux et des parois des alvéoles glandulaires, déterminant des altérations consécutives des cellules glandulaires. La rate et les ganglions lymphatiques sont sclérosés.

La synthèse de ces lésions nous prouve qu'il s'agit là d'une affection générale, progressive, systématisée, à localisation principale sur les diverses espèces de tissu conjonctif des extrémités, de certains organes et des muqueuses. La raison de cette localisation se trouve dans les conditions particulières de circulation et de nutrition des membres, et dans une prédisposition embryonnaire. Les muscles qui s'insèrent à la face profonde de la peau ou des muqueuses altérées, sont envahis par le processus d'hyperplasie conjonctive. Il est probable qu'un mécanisme analogue préside à la dégénérescence des nerfs.

A la suite de ces troubles de nutrition, certaines glandes, comme par exemple le rein, réagissent et sont prises consécutivement. Si l'on envisage la maladie de cette manière, la lésion de la glande pituitaire devient une altération corrélative qui existe au même titre que la sclérose du sympathique; mais alors une autre question aussi importante et aussi difficile s'impose: Pourquoi cette altération est-elle constante ? Il ne faut pas oublier, ainsi qu'il résulte de l'étude anatomique, que la lésion dominante de l'hypophyse n'est pas seulement la sclérose interstitielle, mais aussi l'hyperplasie des follicules.

Pathogénie. — Dans l'état actuel de la science, l'étude de la pathogénie de l'acromégalie ne peut être faite qu'à titre d'hypothèse.

I. — Klebs, frappé de l'existence du thymus dans son cas, croyait que le *gigantisme* résulte du développement anormal du système musculaire, dont les germes, angioblastes, se forment dans les petits vaisseaux du thymus.

Deux ordres d'arguments nous forcent à ne pas admettre cette théorie : 1° Elle est basée sur une hypothèse, car on ne sait rien de positif sur la physiologie du thymus; il n'est pas prouvé que cet organe soit le centre de formation des germes vasculaires. 2° Il y a d'autres états pathologiques où on a noté

l'existence et l'hypertrophie de cet organe sans qu'il s'agisse de l'acromégalie. Nous pouvons encore ajouter comme argument complémentaire que la note caractéristique de l'acromégalie n'est pas la vascularisation excessive.

II. — Une autre théorie qui paraît aujourd'hui avoir cours, c'est la théorie nerveuse, quoiqu'elle ne repose sur aucun fait positif, car notamment le cas donné comme acromégalie par von Recklingausen n'appartient nullement à cette maladie. Et du reste, qu'est-ce qui nous indique avec assurance que la lésion des nerfs est primitive? Pourquoi la dégénérescence des nerfs que nous avons constatée et qui est si nette ne serait-elle pas secondaire au processus spécial de la maladie qui attaque les tissus conjonctifs? Nous n'avons d'ailleurs nullement l'intention d'être affirmatifs sur ce point.

III. — L'hypertrophie constante de la glande pituitaire, ainsi qu'il résulte de nouveaux cas cliniques, paraît être un fait acquis dans l'histoire pathologique de l'acromégalie, et cependant personne n'ose fixer son attention sur cet organe, pour le motif qu'on ne connaît rien du rôle qui lui est dévolu. Cependant, dans les derniers temps, plusieurs auteurs ont tâché de prouver que l'hypophyse n'est pas un organe indifférent, qu'elle paraît avoir des fonctions à remplir dans la vie extra-utérine, contrairement à l'opinion de W. Rath[1]. Il résulte de ces recherches, et l'un de nous a pu pour sa part vérifier les faits deux fois sur trois lapins, que l'ablation du corps thyroïde entraîne une hypertrophie fonctionnelle, compensatrice de l'hypophysie; de plus, Rogowitsch admet que ces deux glandes seraient destinées à neutraliser certaines substances dont la rétention aurait une action toxique sur le système nerveux central. Si cette hypothèse était exacte, la pathogénie de cette intéressante maladie serait en voie d'être élucidée. En effet, on pourrait admettre que l'accumulation de ces substances dans les extrémités, en raison d'une prédisposition spéciale, produirait une irritation continuelle dont l'équivalent serait cette hyperplasie du tissu osseux et des autres espèces du tissu conjonctif. Cette hypothèse, qui fait de l'acromégalie une espèce

1. *In* Albrecht von Graefe's *Archiv für Ophthalmologie*. T. 34, fasc. 4, p. 81.

d'auto-intoxication, quoiqu'elle soit à la rigueur assez séduisante, est d'ailleurs privée de tout fondement solide, et nous nous bornons à la signaler ici. Pour le moment, l'un de nous a entrepris dans l'Institut physiologique de Berlin, avec et sous la direction de M. le professeur Gad, une série de recherches dans le but de pouvoir déterminer, s'il est possible, la fonction de la glande pituitaire, et se réserve de faire connaître en temps opportun les résultats de ses recherches.

EXPLICATION DE LA PLANCHE IV

Fig. 1.

Glande sudoripare de la phalange du gros orteil.

a, *a*, Tube sécréteur dilaté, ses cellules sont détachées et dégénérées.
b, *b*. Tunique connective hypertrophiée.
c, Tissu conjonctif interglandulaire hyperplasié.
d, Fibres musculaires lisses coupées obliquement.

Fig. 2.

Section transversale de l'extrémité inférieure de la phalangine du gros orteil.

a, *a*, L'os ancien.
b, *b*, Chondroplastes dont les cellules sont en voie de multiplication.
c, Tissu intermédiaire d'apparence fasciculée.
d, Zone de calcification.

Fig. 3.

Glande pituitaire normale. Coloration au carmin; on ne peut donc pas distinguer les deux espèces de cellules glandulaires.

a, Cellules glandulaires à noyau bien coloré.
b, Paroi des alvéoles dans laquelle se trouvent les vaisseaux capillaires.

Fig. 4.

Glande pituitaire. Acromégalie.

a, *a*, Vaisseaux capillaires dilatés.
b, Paroi sclérosée des alvéoles.
c, Alvéole dans lequel il n'y a que quelques rares cellules et seulement à la périphérie.
d, *d*, Petit alvéole.
e, Cellule sans noyau.

REVUE GÉNÉRALE

DES

MOISISSURES PARASITAIRES DE L'HOMME[1]

ET DES ANIMAUX SUPÉRIEURS

(*Suite et fin.*)

Par M. **William DUBREUILH**

Agrégé à la Faculté de médecine de Bordeaux.

III

OTOMYCOSE

Autant la mycose viscérale de l'homme et des mammifères est exceptionnelle, autant la mycose du conduit auditif externe est une lésion fréquente. L'otomycose est mentionnée dans tous les traités de maladies de l'oreille, et il n'est pas un otologiste qui n'en ait vu un grand nombre de cas. Aussi serons-nous beaucoup plus bref sur ce chapitre, renvoyant pour les détails à la monographie de Siebenmann (83-91).

L'otomycose ou myringomycose, comme l'appelle Wreden, est le plus habituellement due à des aspergillus appartenant aux trois espèces suivantes : Aspergillus fumigatus Fres.; A. nigricans Wreden et A. flavescens Wreden.

Les symptômes accusés par les malades atteints d'otomycose sont généralement peu significatifs, et quelquefois même nuls. On observe en général de la surdité, des bourdonnements, la sensation d'oreille bouchée comme lorsque le conduit est rempli d'eau, et des démangeaisons qui sont presques constantes. En même temps, il se fait un écoulement clair et aqueux, qui irrite cependant un peu les parties voisines, et peut amener de la rougeur et un gonflement du pavillon. Il n'y

1. Voir 1re partie, n° 3, page 429.

a presque jamais d'écoulement purulent. Parfois le malade, en se grattant, extrait un bouchon mycotique.

D'après Burnett et Wreden, la maladie débute par la rougeur et l'aspect terne de la membrane du tympan, qui se recouvre d'un dépôt blanc et farineux. Ce dépôt augmente d'épaisseur les jours suivants, et prend la consistance d'une fausse membrane qui tapisse la membrane du tympan et le tiers interne du conduit auditif. Rarement elle envahit toute la longueur du conduit. Cette membrane mycélienne qui a la forme d'un doigt de gant se couvre de fructifications sur sa face interne et non sur sa face adhérente, comme l'ont dit Wreden (76) et Gruber (73). Dans le cas où les conditions de fructification sont moins favorables, comme lorsqu'on a fait des instillations d'huile, le mycélium augmente d'épaisseur et forme un bouchon cotonneux. Si l'on extrait la fausse membrane, tous les symptômes subjectifs s'atténuent ou disparaissent, mais reparaissent au bout de quelques jours quand la membrane s'est reproduite. Les membranes peuvent se détacher en dehors de toute intervention, surtout quand la sécrétion séreuse est assez abondante, et alors ces membranes mycéliennes, repoussées et engainées l'une par l'autre, forment des bouchons qui ressemblent à une masse de papier mouillé. Ces membranes mycotiques sont blanchâtres, pointillées et tachetées de vert noirâtre (Asp. fumigatus) ou jaunâtre (Asp. flavescens) ou de noir (Asp. nigricans). Cette couleur est celle des fructifications et des spores qui sont mélangées aux filaments, surtout dans la partie qui regarde la cavité du conduit. Du reste, il est des cas où les fructifications peuvent manquer. En général, on peut les reconnaître à la loupe, surtout pour les A. nigricans et flavescens.

Le parasite n'a guère avec la peau du conduit que des rapports de contiguïté, il ne lui adhère d'habitude que faiblement et si Wreden a trouvé des lambeaux d'épiderme pénétré par le mycélium, il s'agissait probablement d'épiderme desquamé et enveloppé après coup. Cependant Politzer (72) aurait constaté la pénétration des filaments mycéliens dans les couches superficielles de la membrane du tympan, ce qui n'a rien d'impossible après ce que nous avons vu dans les mycoses viscérales.

L'otomycose n'entraîne pas d'habitude de lésions graves; cependant elle entretient un état d'irritation de la membrane tympanique qui peut n'être pas sans inconvénients. En général, les lésions profondes que l'on rencontre sont antérieures et indépendantes. Il en est ainsi de la perforation de la membrane qui peut permettre aux moisissures de pénétrer dans la caisse.

L'aspergillose coïncide rarement avec une otorrhée purulente à écoulement abondant, cependant elle peut lui succéder. Une production abondante de cérumen lui est défavorable, et en général les aspergillus s'installent difficilement dans un conduit auditif tout à fait normal. Les conditions qui, d'après Siebenmann, favorisent la naissance de

l'otomycose en général et de la mycose aspergillienne en particulier, sont une inflammation légère du conduit, une sécrétion séreuse peu abondante qui constitue le terrain de culture du champignon et l'absence de cérumen. Une fois installée, la moisissure irrite la membrane et le conduit, et entretient ces conditions favorables.

Les injections aqueuses, les explorations et opérations peuvent en irritant le conduit provoquer l'otomycose, mais les corps gras paraissent exercer une action particulièrement fâcheuse. Von Bezold et Siebenmann (83) rapportent bon nombre d'observations où l'otomycose a apparu ou s'est nettement aggravée à la suite d'une instillation d'huile dans l'oreille ou de l'application d'une pommade à l'entrée du conduit.

Dans plusieurs observations, la maladie est attribuée à ce que le malade s'est couché dans du foin ou a habité une chambre humide dont les murs étaient couverts de moisissures (Wreden et autres). Mais rien ne prouve que la moisissure des oreilles fût la même que celle des murs, et il y a même de bonnes raisons de croire qu'elles étaient différentes, vu les différents habitats. Les observations comme celle de Mapother (87) ne sont pas de nature à entraîner la conviction. Il rapporte qu'après avoir couché une nuit dans une chambre humide, il se réveilla sourd et que le jour même on retira un bouchon mycotique de chacune de ses oreilles; il pense avoir eu une otomycose aiguë.

La description que nous venons de faire de l'otomycose s'applique principalement à trois espèces : l'Aspergillus fumigatus, nigricans et flavescens. Mais d'autres espèces ont été trouvées dans l'oreille, appartenant soit au genre Aspergillus, soit à des genres différents.

M. Lindt (120) a trouvé, dans un bouchon cérumineux de l'oreille, une moisissure qu'il a cultivée et dont il a fait une étude très complète, en lui donnant le nom d'Aspergillus malignus à cause de sa grande virulence pour les animaux. Ce champignon ressemble assez à l'Asp. fumigatus, mais il en diffère par la forme des capitules conidifères dont les stérigmates et les chapelets de conidies sont dirigés dans tous les sens, tandis que dans A. fumigatus, les stérigmates qui ne couvrent que la moitié supérieure du réceptacle, sont tous dirigés en haut. De plus, tandis qu'on n'a jamais observé les périthèces de l'Asp. fumigatus, l'Asp. malignus, cultivé sur du pain à l'étuve, donne très promptement naissance à une foule de points blancs qui sont des périthèces. Ce caractère permet de faire rentrer l'espèce en question dans le genre Eurotium de Bary.

Siebenmann (91) a observé deux cas d'otomycose due à l'Aspergillus nidulans Eidam.

L'Eurotium Aspergillus repens a été observé trois fois dans l'oreille par Siebenmann (83), et deux fois il y avait formé des périthèces. Au lieu de former des fausses membranes dans des conduits auditifs où la production du cérumen est entravée, l'Eurotium repens végète à la surface et dans l'intérieur des bouchons de cérumen, aussi ne donne-

t-il lieu à aucun symptôme subjectif et est-il assez facile à faire disparaître. Il suffit en général pour cela d'enlever le bouchon cérumineux. Il est caractérisé par des conidies ovales et allongées, et l'on trouve, sur le bouchon de cérumen jaune ou brun, un duvet cotonneux ou un enduit verdâtre (conidies) avec un pointillé jaune dû aux périthèces. On peut encore trouver des fructifications conidiennes dans la masse du cérumen sous forme de taches ou de points vert noirâtre. Siebenmann a réussi à cultiver artificiellement l'Eurotium repens, non sur du cérumen frais, mais seulement sur du cérumen conservé depuis plusieurs semaines en chambre humide.

Les otomycoses dues au genre mucor sont beaucoup plus rares.

Jakowski (92) a publié l'observation d'une femme qui se présente à la clinique du prof. Modrzejewski pour de la gêne et du bruissement dans les oreilles. On en retira des fausses membranes brunâtres qui se reproduisirent avec une grande ténacité et dans lesquelles la culture montra la présence du Mucor ramosus Lindt.

Le Mucor corymbifer a été observé dans l'oreille par Siebenmann (91), par Hückel (84) et par Graham (93). Dans ce dernier cas, il s'agissait d'un bouchon cérumineux grisâtre, infesté d'une moisissure dont la culture démontra la nature.

Un champignon très curieux et qui paraît se rattacher au genre mucor, est celui qui a été décrit par Wreden sous le nom d'Otomyces purpureus. Les deux observations que nous avons pu trouver, celle de Wreden (76) et de Swan Burnett (82), sont presque calquées l'une sur l'autre. Les malades ne se plaignaient que de surdité et de bourdonnements. Une injection d'eau chaude fit sortir un bouchon cérumineux rouge vif, ressemblant tout à fait à un caillot de sang. Deux jours après, les parois du conduit auditif, mais non la membrane du tympan (Burnett) étaient couvertes d'un enduit rouge vif facile à détacher. La guérison fut obtenue sans peine par des injections alcooliques.

Le bouchon est rempli d'un mycélium ramifié, cloisonné, plus mince que celui des aspergillus. Les filaments fructifères plus courts et plus gros que ceux des aspergillus ont de 5 à 7 μ de diamètre, ils sont terminés par un sporange globuleux qui peut atteindre 57 à 64 μ, mais qui est quelquefois beaucoup plus petit. Leur cavité est séparée de celle du filament par une cloison saillante qui constitue la columelle. Ils sont enveloppés d'une membrane à double contour, dont l'épaisseur n'est pas uniforme. Les plus jeunes sporanges sont jaunes et contiennent un protoplasma granuleux, les plus vieux sont rouge vif, remplis de spores, mais il en est d'assez petits pour ne contenir que très peu de spores ou même une seule (Burnett). Les spores sont sphériques, de 2μ,8 à 4μ,2 de diamètre et colorées en rouge clair. Quand elles sont devenues libres par la rupture de la membrane du sporange, il s'y développe un noyau quelquefois multiple, et quand elles germent, elles prennent un double contour et un volume plus considérable. La matière

colorante contenue au début dans les seuls organes de fructification finit par se diffuser, et dans les parties anciennes du bouchon cérumineux, les cellules épidermiques elles-mêmes sont rouges. L'enduit développé après coup sur les parois du conduit, dans le cas de Burnett, présentait absolument les mêmes caractères. Wreden qui, d'après les résultats de ses cultures, considérait les A. nigricans et flavescens comme des formes de l'A. glaucus, lequel poussait toujours seul dans ses cultures, pense que l'Otomyces purpureus est la forme à périthèces, l'eurotium de l'Aspergillus nigricans dont il aurait trouvé quelques fructifications conidifères dans le bouchon. Burnett n'a pu rien trouver qui rappelât la fructification des aspergillus, ni aucune conidie dans son cas, et il faut reconnaître que, d'après les descriptions et les figures de Wreden et de Burnett, l'Otomyces purpureus paraît se rapprocher beaucoup plus du genre mucor que du genre eurotium.

D'autres champignons ont encore été trouvés dans l'oreille ; nous nous bornerons à citer le Verticillium Graphii, le Penicillium minimum et le Mucor septatus trouvés par Siebenmann (91), le Trichothecium roseum par Steudener (65), mais l'impossibilité de consulter les mémoires originaux dans ces cas nous empêche d'avoir une opinion personnelle sur ces faits. Les observations plus anciennes de Hagen et Hallier (69), de Hassenstein (68), de Böcke (64), etc., indiquent une foule d'espèces de moisissures; mais si l'on y regarde près, on trouve qu'elles ont été trouvées par la culture seule et non par l'examen microscopique et que les procédés de culture étaient des plus imparfaits. Ainsi Hagen aurait trouvé des moisissures variées par la culture de l'épiderme du conduit auditif normal ou du mucus de la caisse saine, et cela sans qu'un examen microscopique préalable eût établi dans la matière ensemencée la présence de moisissures.

Beaucoup d'auteurs, surtout anciens, à propos d'otomycose, parlent d'Aspergillus glaucus, mais nous verrons plus loin que cette détermination est certainement fausse. L'Asp. glaucus pousse difficilement à cette température, et les otologistes ont confondu l'Asp. glaucus avec l'Asp. fumigatus. Des microbiologistes de profession ont fait la même erreur. On peut donc, dans toutes les observations anciennes, remplacer glaucus par fumigatus. Siebenmann considère que l'Asp. fumigatus est un des champignons de l'oreille les plus fréquents. Or, Wreden n'en fait nulle mention, il n'a trouvé que Asp. nigricans (identique à A. niger V. Tieghem?), et A. flavescens (identique à A. flavus). Il est vraisemblable qu'il a méconnu les cas de A. fumigatus qu'il doit avoir rencontrés. Le même auteur considère les Asp. nigricans et flavescens comme identiques au fond entre eux et avec A. glaucus, mais il n'est arrivé à cette opinion que, par des cultures très défectueuses, puisqu'il dit expressément que quelle que fût la forme botanique qu'il trouvait dans la fausse membrane mycotique, c'était toujours l'Asp. glaucus qui poussait seul.

Il y a, en somme, au point de vue clinique, deux formes d'otomycose bien distinctes. Dans la première, le conduit est obstrué par une masse fournie exclusivement par le champignon, formée de membranes mycéliennes plissées. Le cérumen manque presque complètement, le conduit altéré fournit une sécrétion séreuse peu abondante, qui sert de milieu de culture pour la moisissure. Comme ces conditions sont entretenues par le parasite lui-même, la maladie est tenace et récidivante. Dans la seconde, le bouchon est constitué par du cérumen infiltré par le champignon auquel il sert de terrain de culture. Le conduit est, du reste, normal, et un nettoyage complet du conduit suffit généralement pour amener la guérison.

La première forme est la plus commune. Elle peut être produite soit par des aspergillus, soit par des mucor.

La deuxième forme a été observée avec l'Eurotium repens, l'Eurotium malignum, l'Otomyces purpureus. Ni l'une ni l'autre forme n'est donc liée à une espèce botanique spéciale, mais à plusieurs; en revanche, il ne paraît pas que la même espèce botanique puisse donner naissance aux deux formes en végétant indifféremment sur la peau enflammée ou dans le cérumen.

Du reste, qu'il s'agisse de la première ou de la deuxième forme, la moisissure ne joue ici qu'un rôle de saprophyte et non de parasite vrai. Elle ne se développe pas dans les tissus aux dépens des éléments vivants, elle végète dans les produits de sécrétion de l'organisme sécrétion anormale dans un cas et normale dans l'autre, mais elle vit en commensal et non en parasite.

IV

MYCOSES EXPÉRIMENTALES

Certaines des observations anatomo-pathologiques que nous venons de rapporter pouvaient faire supposer que les moisissures sont capables de se développer aux dépens des tissus vivants, le fait a été confirmé par l'expérimentation directe.

En 1870, Grohe (95) et son élève Block (96) constatèrent que, si l'on injecte dans les veines d'un lapin 2 ou 3 centimètres cubes d'une émulsion de spores de moisissures, les animaux meurent en 30 ou 36 heures. A l'autopsie, on trouve dans les viscères, surtout les reins, et dans les muscles, un semis de points blancs simulant des tubercules miliaires et qui ne sont autre chose que des colonies de moisissures constituées par un amas de mycélium enchevêtré végétant au milieu du tissu nécrosé et plus ou moins infiltré de leucocytes. On peut également produire la même maladie, mais avec des différences de localisation, par l'injection dans la carotide ou dans le péritoine.

Ces expériences auraient été faites, au dire des auteurs, avec des

spores d'Aspergillus glaucus, de Penicillium glaucum et avec des levures. Nous laisserons de côté les levûres, mais nous verrons que la détermination des moisissures est certainement erronée. Quelques années plus tard, Grawitz (97), reprenant ces expériences, n'a pas obtenu les mêmes résultats. Il a injecté à des chiens ou à des lapins, dans les veines ou dans la carotide, des spores de Penicillium glaucum, Aspergillus glaucus, Asp. niger, Mucor mucedo, M. stolonifer, M. racemosus, Oïdium lactis, O. albicans, des levures, et le champignon de la muscardine (Botrytis Bassiana), et sur 200 expériences, pas un animal n'est mort. Les spores mouraient dans le sang et étaient éliminées en grand nombre par les urines. Les résultats étaient les mêmes par l'injection dans les séreuses ou dans la chambre antérieure de l'œil. L'Oïdium lactis (muguet), seul, put végéter dans le corps vitré, ou dans le péritoine, moyennant certaines conditions.

Dans ce travail, qui est de 1877, il attribue cette absence de végétation à l'alcalinité du sang et des tissus (toutes ces moisissures végétant mieux dans les milieux acides), au mouvement du sang, à la température trop élevée, à l'insuffisance d'oxygène, à l'action propre des cellules animales vivantes. Il suppose que, si Grohe a obtenu des infections mycotiques, cela tient peut-être à quelque petite différence dans le procédé qui gêne l'action des cellules vivantes ou à ce que l'émulsion injectée, outre le Penicillium glaucum et l'Aspergillus glaucus, contenait encore les spores de quelque champignon virulent inconnu.

Dans un travail ultérieur, en 1880 (98), Grawitz, abandonnant cette dernière piste, qui était la bonne, cherche à démontrer que si les spores de moisissures ne germent pas dans le corps des mammifères, c'est qu'elles ne sont pas acclimatées à ces nouvelles conditions de milieu. Les moisissures végètent d'habitude sur des milieux solides, à réaction acide et à une température relativement basse. Grawitz a pensé qu'en les cultivant sur un milieu liquide et alcalin, à la température du corps, il pourrait obtenir de meilleurs résultats. L'acclimatement ne peut se faire que graduellement; mais, une fois accompli, l'injection des spores dans le sang des animaux donne les résultats rapportés par Grohe et Block. De même que les spores d'une moisissure cultivée à 14°-20° transportées brusquement à 39°, meurent ou ne poussent pas; de même, des spores d'une culture acclimatée à 39° ne poussent pas, si l'on cherche à les cultiver sans transition à 15°. La virulence s'acquiert graduellement et passe par une série de stades intermédiaires. Elle peut se perdre par le retour graduel aux conditions normales de végétation de la moisissure.

Les faits avancés par Grawitz avaient une telle importance au point de vue de la pathologie générale que son mémoire provoqua de toutes parts des travaux de contrôle. Ceux-ci lui furent généralement peu favorables.

Koch et Gaffky (99) reprirent les expériences de Grawitz et trou-

vèrent que certaines moisissures comme le penicillium glaucum sont toujours inoffensives, de quelque façon qu'on les cultive, mais que d'autres sont toujours pathogènes. L'Aspergillus glaucus végète mieux dans l'étuve qu'à la température extérieure; mais, de quelque façon qu'on le cultive, il est toujours virulent, et l'on peut infecter des lapins en leur injectant des spores d'Aspergillus glaucus, cultivé depuis plusieurs générations sur des milieux acides comme du pain ou des fruits à basse température. Ces auteurs opposaient à Grawitz des faits positifs et prétendaient que ses résultats étaient dus à ce que ses cultures n'étaient pas pures, ce qui paraît assez raisonnable lorsqu'on lit le détail des expériences. De plus, Grawitz n'a pas vérifié, en cultivant les organes des animaux morts, si le champignon qui avait végété dans l'organisme, était bien le même qu'il avait cultivé ou cru cultiver.

Baumgarten et Müller (108), Kaufmann de Lyon (104, 105), arrivèrent aux mêmes conclusions. Kaufmann trouve que l'Aspergillus niger pousse à 15°, température à laquelle l'Aspergillus glaucus ne pousse pas; mais l'Asp. glaucus végète et fructifie abondamment à 38°-39°, tandis que Asp. niger meurt en quelques jours à cette température. Il admet en conséquence que les cultures à haute température de Grawitz étaient bien de l'Asp. glaucus virulent, mais que dans les cultures à froid, l'Asp. niger inoffensif remplaçait peu à peu l'Asp. glaucus. Nous verrons qu'il était assez près de la vérité sauf les noms de champignons, et il était en effet difficile d'admettre que Grawitz eût pu confondre deux espèces aussi différentes d'aspect.

Ces travaux contradictoires donnèrent lieu entre Grawitz et Koch à un échange de notes assez aigres dans les journaux de l'époque (voir *Berliner Klin. Wochensch.*, 1881) et à une polémique assez vive où ils avaient tous les deux tort, ce dont ils auraient pu s'apercevoir s'ils avaient mieux examiné leurs cultures et s'ils avaient déterminé exactement les espèces botaniques avec lesquelles ils faisaient leurs expériences. C'est ce que montra Lichtheim, de Berne, qui mit fin à la discussion, et depuis lors ni l'un ni l'autre des deux adversaires n'a soufflé mot (107).

Lichtheim constata qu'il suffisait d'une très légère impureté pour fausser complètement les résultats. Il injecta une fois à un lapin une émulsion de spores d'Aspergillus niger; l'émulsion, très chargée, paraissait noire. L'animal mourut, mais avec un nombre peu considérable de foyers mycotiques dans les reins. Ceux-ci mis à l'étuve se couvrirent d'une moisissure verte. Il était évident que la culture d'Aspergillus niger n'était pas pure et que ce n'était pas lui qui avait produit les lésions. La même chose se produit très facilement dans les cultures, si la semence est impure; c'est tantôt une espèce, tantôt une autre qui pousse et envahit tout, suivant la température, sans cependant que l'espèce opprimée disparaisse complètement. Qu'on réensemence dans des conditions plus favorables pour elle, elle reprend le dessus.

médullaires et s'étendant plus ou moins loin vers la capsule ou vers la substance médullaire, dans laquelle ils pénètrent rarement jusqu'à la papille. Ces nodules blanchâtres sont bien limités, entourés d'une zone congestive ou même hémorrhagique, qui peut elle-même être bien distincte ou plus ou moins fusionnée avec les voisines.

Par l'examen microscopique, on voit que ces nodules sont essentiellement formés d'un feutrage de filaments mycéliens. Ils débutent en général dans un glomérule, et de là le mycélium s'étend dans tous les sens, traversant la paroi des capillaires, la capsule de Bowman, la paroi des tubes urinifères, s'étendant indistinctement à travers tous les tissus et prenant une disposition radiée à la périphérie de l'îlot. Cependant, quand il a pénétré dans un tube urinifère, il se propage souvent de préférence et plus rapidement dans la lumière de ce tube, d'où résulte la formation des stries radiées que nous avons signalées. Dans toute la zone envahie par le végétal, les éléments du tissu rénal sont nécrosés, les cellules sont gonflées, troubles, leurs noyaux ont perdu la faculté de prendre les matières colorantes, de sorte que, sur les coupes colorées à l'éosine hématoxylique, ces points apparaissent colorés en rouge diffus par l'éosine, mais les noyaux n'ont point pris l'hématoxyline [Nippen (118)]. Tout autour du foyer, on voit une zone de congestion violente, les capillaires sont dilatés, les espaces intertubulaires sont élargis et contiennent souvent des globules rouges extravasés. Dans les cas où la mort est rapide, il n'y a que très peu de leucocytes, mais dans les cas où la mort a été plus tardive, vers le 4e ou 6e jour, on trouve autour du foyer mycotique ou dans le foyer lui-même une notable infiltration de leucocytes provenant des vaisseaux, car les éléments du tissu ne présentent aucun signe de réaction inflammatoire [Grawitz (98)].

Dans le foie les lésions sont analogues mais rarement visibles à l'œil nu. Elles ont alors l'aspect de tubercules miliaires (Block). Ce sont également des foyers mycéliens qui naissent au voisinage des vaisseaux ou souvent dans le lobule lui-même et s'étendent de proche en proche en entraînant la nécrose des cellules du tissu et une réaction plutôt congestive et hémorrhagique que véritablement inflammatoire, au moins dans les formes rapides ou au début.

La rate n'est que peu altérée, elle ne présente que peu de foyers, et encore cela est loin d'être constant. Il en est de même de l'intestin et de l'estomac, quoique Olsen et Gade aient assez souvent observé des colonies dans le tube digestif avec l'Aspergillus subfuscus. Les lésions intestinales sont également indiquées comme fréquentes par Grohe; mais nous ignorons en réalité quel était le genre de moisissures qu'il employait, puisqu'il indique entre autres le penicillium qui est sûrement hors de cause.

Les lésions du poumon sont inconstantes. On les observe surtout dans les cas où, l'émulsion de spores ayant été mal filtrée, on a injecté

des capitules conidifères tout entiers qui ont fait de petites embolies. Cependant des conidies isolées peuvent aussi former des foyers. Ceux-ci ont tout à fait l'aspect de tubercules miliaires dont ils seraient difficiles à distinguer à l'œil nu. Par l'examen microscopique ils ne diffèrent pas sensiblement de ceux du rein, ce sont toujours des colonies mycéliennes avec nécrose des éléments de l'organe atteint, congestion périphérique et infiltration leucocytique; mais il est à remarquer que la réaction inflammatoire caractérisée par la diapédèse des leucocytes est beaucoup plus accusée ici que dans les autres organes.

Le myocarde est constamment atteint quand l'injection est abondante et la maladie intense et généralisée. Ce sont des nodules miliaires et submiliaires blanchâtres ou jaunâtres avec une myocardite parenchymateuse généralisée (Grawitz).

Les muscles volontaires ne sont pas tous atteints également, ce sont surtout le diaphragme, les adducteurs de la cuisse, les muscles abdominaux et thoraciques, les intercostaux et grands dorsaux, les muscles des bras. Ce sont des nodules un peu allongés dans le sens des fibres qui n'ont pas l'aspect des tubercules comme les lésions du foie et du poumon mais qui ressemblent à des abcès miliaires ou surtout à des trichines encapsulées.

L'encéphale n'est que rarement atteint dans l'injection intra-veineuse et seulement si les lésions sont très généralisées. Les troubles de l'équilibration très fréquents dans la mycose aspergillienne sont attribués par Lichtheim à des lésions de l'oreille interne.

Le sang ne contient jamais de spores germées, mais Grawitz et Ribbert ont constaté une notable leucocytose.

Si l'injection de spores est faite dans la carotide, la distribution des lésions est un peu différente. Dans ce cas, les foyers sont surtout nombreux dans l'encéphale et l'on en trouve aussi dans la rétine, la choroïde et le corps vitré.

On peut obtenir encore la mycose généralisée par les injections intra-péritonéales. Lorsqu'on a introduit une certaine quantité de spores dans le péritoine les premiers symptômes se font un peu attendre, mais l'évolution de la maladie est en somme la même.

Les spores virulentes suivent la voie des lymphatiques pour aboutir dans les veines. Celles qui arrivent dans les veines vont coloniser les reins, le foie, les muscles, comme lorsque l'injection y est faite directement, mais un grand nombre de spores s'arrêtent et germent dans le trajet; elles forment alors des pseudo-tubercules innombrables dans le mésentère, l'épiploon, le diaphragme. Les animaux infectés de cette façon ont une maladie beaucoup plus longue, et peuvent guérir.

L'injection dans la plèvre réussit moins bien que dans le péritoine.

Par l'injection dans une cavité articulaire, Grohe n'a réussi à provoquer qu'une arthrite suppurée.

Les spores injectées dans le tissu cellulaire sous-cutané sont enkys-

tées ou emportées par les leucocytes, mais sans donner naissance à de nouvelles colonies. Si l'injection est abondante, il se fait un phlegmon qui souvent s'accompagne de la production de gaz et d'emphysème (Grawitz).

Si on fait inhaler à un animal des spores sèches ou qu'on les lui injecte dans la trachée en suspension dans l'eau, on ne détermine le plus souvent aucune lésion d'après Grawitz, si cependant des fragments plus volumineux tels que des réceptacles tout entiers arrivent jusque dans les alvéoles, ils déterminent la production de lésions pseudo-tuberculeuses de volume variable pouvant même atteindre la grosseur d'un noyau de cerise [Grawitz (98)]. Kaufmann (105), en nourrissant des lapins avec de l'avoine mêlée de spores, n'a pas obtenu des lésions du tube digestif, mais il a trouvé les poumons semés de pseudo-tubercules blancs du volume d'une tête d'épingle.

Les spores injectées dans le corps vitré germent rapidement, développent un mycélium abondant, mais au bout de peu de temps l'infiltration leucocytique aboutit à la suppuration de tout le globe.

Grohe n'avait pas réussi à faire développer les spores injectées dans la chambre antérieure de l'œil, mais Leber (106) a vu les spores d'Aspergillus glaucus (ou plutôt A. fumigatus) germer dans la chambre antérieure de l'œil, et surtout dans la cornée. Il suffisait de l'introduction de quelques spores dans l'épaisseur de la cornée pour déterminer une kératite avec hypopyon. Ribbert (117) a vu les spores d'Aspergillus flavescens, introduites dans la chambre antérieure, végéter abondamment, surtout celles qui étaient situées au centre de la pupille ou en arrière de l'iris et former des nodules blancs qui pouvaient finir par se résorber ou aboutir à une suppuration du globe oculaire. Halbertsma (52) a produit des kératites avec hypopyon, par l'injection de spores entre les lames de la cornée. Il a vu, de même que Ribbert, que les leucocytes proviennent surtout des veines qui entourent le canal de Fontana. Deutschmann (109) en inoculant des spores d'Aspergillus fumigatus dans le corps vitré du lapin a même réussi à provoquer une ophthalmie sympathique du côté opposé.

La plupart des expériences d'infection par les aspergillus ont été faites avec les conidies; mais il existe un autre mode de fructification qui, il est vrai, n'est pas connu pour toutes les espèces, ce sont les périthèces. Ceux-ci naissent généralement au sein du mycélium, et, au moment de leur maturité, constituent un sac entouré d'un feutrage de filaments mycéliens, rempli d'ascospores très distincts des conidies par leur volume généralement plus considérable, par leur couleur, par leur forme, qui est celle d'une lentille fortement biconvexe avec un sillon équatorial, par leur enveloppe épaisse et résistante, amincie au niveau du sillon. Lindt, en 1886 (116), n'avait pas réussi à infecter des animaux avec des ascospores d'Aspergillus nidulans. En 1889, le même auteur (120), en injectant des ascospores d'Aspergillus malignus (mélangées il est vrai d'une quantité à peu près égale de conidies), n'a pas

pu déterminer d'une façon certaine le rôle des ascospores dans l'infection. Enfin Heider (121), en 1890, a réussi, malgré les grandes difficultés de l'entreprise, à préparer une émulsion d'ascospores d'Aspergillus nidulans presque pure, puisqu'elle ne contenait guère qu'une conidie sur 115 ascospores. Cette proportion de conidies est absolument négligeable puisqu'il est démontré qu'une faible partie seulement des conidies injectées arrive à germer. Malgré cela, les animaux injectés ont présenté les mêmes symptômes et les mêmes lésions que ceux qui n'avaient reçu que des conidies; de plus, l'examen microscopique a permis de retrouver par places des débris d'ascospores germées, reconnaissables à leur membrane violette. Dans le foie et le poumon, où l'on ne voyait pas de lésion à l'œil nu, l'examen microscopique faisait trouver bon nombre d'ascospores, dont quelques-unes commençaient à germer.

Mycose mucorienne. — Le genre aspergillus n'est pas le seul qui puisse produire des mycoses expérimentales chez les animaux, l'injection des spores de mucor produit une maladie analogue, mais un peu différente comme symptômes et surtout comme lésions, qui a été particulièrement étudiée par Lichtheim (110) et par Lindt (116).

Les premiers accidents apparaissent au bout de 24 à 48 heures, suivant l'abondance de l'injection; les animaux fatigués, abattus, cessent de manger, leurs reins sont tuméfiés, ainsi qu'on peut le constater par la palpation; l'urine est albumineuse, mais ils ne présentent pas les troubles de l'équilibration qui ont été observés par Lichtheim dans la mycose aspergillienne, La mort survient au bout de 2 à 5 jours. A l'autopsie, on remarque que la distribution des lésions est fort différente de ce qu'elle est dans la mycose aspergillienne. Les organes les plus atteints sont encore les reins, puis l'intestin, surtout dans la partie terminale de l'iléon, puis les ganglions mésentériques, enfin le foie, la rate et même quelquefois la moelle osseuse, mais le cœur et les muscles striés sont toujours indemnes. Le poumon n'est atteint que rarement, et seulement si l'émulsion de spores injectée contenait des fragments plus volumineux qui ont formé des embolies. Les reins sont gros, congestionnés, et présentent même des foyers hémorrhagiques, la capsule est criblée de points blancs ou jaunâtres, ce sont autant de colonies qui se prolongent souvent sous forme de stries dans la profondeur du tissu. La coupe est criblée de points et de stries rayonnantes, blanc jaunâtre, à contours confus, beaucoup moins bien délimités que ne le sont les colonies d'aspergillose. Les bassinets sont souvent tapissés d'une pseudo-membrane grisâtre, formée de filaments mycéliens enchevêtrés, de fibrine et de globules rouges et blancs. La muqueuse sous-jacente est violemment congestionnée. Cette localisation est spéciale à la mycose mucorienne, mais comme l'envahissement du bassinet est consécutif à celui du rein, la pyélite manque dans les formes très rapides. Par l'examen microscopique, on trouve que la germination des spores se fait dans les glomérules, et que de là le mycélium pousse

dans tous les sens ses filaments épais, peu cloisonnés, hérissés de gros bourgeons noueux. Ils envahissent les caillots qui remplissent les vaisseaux thrombosés, pénètrent dans les tubes urinifères et végètent activement dans toute leur longueur pour aboutir à la papille, et de là au bassinet. Les filaments pénètrent fort loin dans le tissu enflammé, congestionné, hémorrhagique, de sorte que lorsque les colonies sont nombreuses, tout l'organe est envahi, on ne trouve plus de tissu sain.

Les lésions de l'intestin siègent surtout au niveau des plaques de Peyer qui sont infiltrées, saillantes, ecchymosées, quelquefois ulcérées. Les colonies des ganglions mésentériques ne présentent rien de particulier. Dans le poumon les colonies sont rares et ont l'aspect de tubercules comme dans la mycose aspergillienne, surtout si la maladie n'a pas été trop rapide.

En somme, dans la mycose mucorienne les lésions ont à peu près la même distribution que celles de la fièvre typhoïde, sauf en ce qui concerne les reins et la rate. Malgré des analogies très réelles il y a des différences assez marquées au point de vue anatomique entre les deux formes de mycose, dans l'une et l'autre le rein est l'organe le plus atteint, mais les nodules mycotiques sont plus nets et mieux limités dans la mycose aspergillienne que dans la mycose mucorienne; les mucor envahissent les bassinets, les plaques de Peyer et les ganglions mésentériques, tandis que les aspergillus affectent de préférence les muscles striés. On peut rapprocher des mycoses mucoriennes expérimentales le cas de mycose chez l'homme de Paltauf dans lequel la distribution des lésions est presque caractéristique d'un mucor ainsi que l'examen microscopique l'a confirmé.

L'étude microscopique des lésions peut se faire sur des coupes non colorées et alors d'après Lindt les filaments se voient mieux sur les pièces durcies par la liqueur de Müller. On peut cependant colorer le mycélium et pour les Aspergillus nidulans, fumigatus et malignus, Lindt (116-120) a obtenu de bonnes colorations, soit par la méthode de Gram-Weigert, soit en colorant pendant vingt-quatre heures dans le bleu de méthylène alcalin, puis en lavant dans l'alcool additionné de 1/2 p. 100 d'acide acétique. Lichtheim (110) aurait coloré le mycélium du Mucor rhizopodiformis avec l'hématoxyline acide, mais Lindt n'a pu réussir à colorer le mycélium des Mucor pusillus et ramosus par aucun des trois procédés que nous venons de mentionner.

L'évolution des foyers mycotiques paraît assez analogue dans les deux formes de mycose que nous considérons; elle a cependant été particulièrement étudiée pour l'aspergillus par Grohe, Grawitz, Ribbert, Nippen, etc.

Il faut d'abord remarquer qu'un petit nombre seulement des spores injectées arrive à germer. Un examen attentif permet souvent de trouver des spores qui n'ont pas végété et le nombre total des colonies pro-

duites dans les organes est bien inférieur à celui des spores injectées. Olsen et Gade (113), qui ont expérimenté avec l'Aspergillus subfuscus, ont compté les spores de leur émulsion avec le compte-globules de Hayem-Nachet; ils ont ainsi trouvé qu'il faut injecter au moins 100 millions de spores pour produire sûrement la mort; au-dessous de ce chiffre, le lapin ou le chat sont seulement plus ou moins malades; au-dessus, ils meurent plus ou moins vite, suivant la dose injectée. Il faut dire que, d'après ces auteurs, l'Aspergillus subfuscus est moins virulent que l'Aspergillus fumigatus ou flavescens. Du reste, le degré de virulence de telle ou telle espèce de moisissure paraît tenir précisément à la proportion plus ou moins grande des spores qui arrivent à germer.

Dans le rein, les colonies débutent généralement dans un glomérule, le mycélium se développe dans tous les sens en se ramifiant; mais dans la mycose aspergillienne, les filaments s'étendent moins loin et forment des amas plus condensés que dans la mycose mucorienne où ils poussent des ramifications éloignées, d'où l'aspect diffus et mal limité que présentent les lésions à l'œil nu. Au voisinage des filaments, les éléments du tissu sont nécrosés, les cellules parenchymateuses sont gonflées, troubles, et leurs noyaux ne se colorent plus par les réactifs. Tout autour de la colonie, les vaisseaux sont dilatés et le tissu interstitiel est infiltré de sérosité, de globules rouges et de quelques globules blancs. En somme, si l'on ne considère que le début, les lésions sont purement dégénératives et Grawitz insiste beaucoup sur l'absence complète de tout caractère inflammatoire. Cependant, dans le poumon, il se fait, dès le début, une diapédèse abondante de leucocytes qui infiltrent de bonne heure tout le nodule mycotique. Dans le foie, la zone nécrosée contient des cristaux de leucine et de tyrosine.

Dans tous les cas, si l'animal ne meurt pas dès les premiers jours de par la multiplicité des foyers de nécrose, il se fait une réaction inflammatoire autour de chaque colonie; tout le tissu voisin, le nodule lui-même, s'infiltrent de leucocytes; le mycélium cesse de se développer, au bout de quelques jours, il devient moins distinct, se perd dans la masse de petites cellules et, au bout de quelques semaines, on n'en trouve plus de trace, il ne reste que des foyers remplis de petites cellules et quelquefois ramollis. Quand ces foyers sont très petits, que la spore avait à peine commencé à germer, on peut y trouver des cellules géantes contenant des débris de mycélium ou des spores non germées [Grawitz (98), Ribbert (114), Nippen (118)].

Il y a donc deux stades dans l'évolution de la mycose; dans le premier, il n'y a que des lésions de dégénération, la nécrose du tissu; dans l'autre, il se fait une réaction inflammatoire qui détermine la mort du parasite et la résorption de tout le foyer de nécrose. L'animal peut mourir dès la première période, du fait de la multiplicité des foyers de nécrose, ou dans la seconde période, par l'intensité et l'éten-

due de la réaction inflammatoire; il peut enfin guérir et cicatriser ses lésions.

Quand on injecte des spores d'une moisissure virulente dans les veines d'un animal, celui-ci meurt ou guérit suivant le nombre de colonies mycotiques auxquelles ces spores ont donné naissance, mais en aucun cas il n'y a de fructification dans l'organisme; si l'animal guérit, les colonies sont détruites et résorbées, mais une colonie mycotique ne peut pas donner naissance à une autre colonie dans le même animal, il n'y a pas de généralisation secondaire, le germe introduit ne se régénère pas, ne se multiplie pas. De même, la mycose ne peut se transmettre d'un animal à l'autre, les produits mycotiques ne sont pas directement inoculables et il faut que la culture à l'air permette la production de nouvelles spores, pour que celles-ci, inoculées à un animal neuf, puissent lui donner la maladie. La mycose, maladie parasitaire, n'est donc nullement comparable aux maladies infectieuses de l'homme et des animaux qui sont caractérisées moins peut-être par la transmissibilité que par la reproduction et la multiplication du germe morbide dans l'organisme. Dans les maladies infectieuses, l'intensité de la maladie dépend surtout du terrain et de la nature de la semence infectante, elle est dans une très large mesure indépendante de la quantité de matière virulente introduite dans l'organisme. Au contraire, dans la mycose expérimentale, l'intensité de la maladie, pour une espèce parasitaire donnée, est exactement proportionnelle à la quantité de semence introduite, et cela parce que chaque germe se développe mais ne se reproduit pas. Il est assez difficile, avec ces données, de fournir une explication exacte du cas de mycose mucorienne chez l'homme, observé par Paltauf. Les lésions présentent une grande analogie avec les mycoses expérimentales, mais on ne voit pas la porte d'entrée dans le système circulatoire. Les épidémies mycotiques chez les oiseaux se comprennent, parce qu'il s'agit de mycose pulmonaire et que ce sont probablement des spores développées en dehors de l'organisme qui sont inhalées par les oiseaux. Ceux-ci ne s'infectent pas mutuellement, ils s'infectent à une source commune.

Du moment que, dans la mycose, la question du terrain conserve son importance, on a cherché à rendre ce terrain artificiellement réfractaire.

Ribbert (117) a remarqué que, lorsqu'on injecte une faible quantité de spores dans la chambre antérieure de l'œil d'un lapin, leur végétation s'accompagne de l'afflux de globules blancs qui proviennent surtout de la face antérieure de l'iris ou des veines qui entourent le canal de Fontana (Halbertsma). Ces globules blancs englobent les spores et empêchent leur végétation, détruisent les jeunes filaments mycéliens qui ont commencé à pousser. Mais ces globules blancs s'arrêtent aux premières spores qu'ils rencontrent, de sorte que les spores les plus éloignées de l'origine de la diapédèse sont celles qui ont le

plus de temps pour développer un mycélium abondant. Ce sont, en effet, les spores situées près du centre de la pupille et en arrière de l'iris, qui végètent le plus activement et qui donnent naissance à l'envahissement du globe de l'œil.

Grawitz avait déjà observé une notable leucocytose chez les animaux qui avaient reçu une injection modérée de spores. Ribbert et ses élèves ont cherché à déterminer l'influence de cette leucocytose sur une seconde infection. Ribbert a injecté dans les veines de lapins une petite quantité de spores, insuffisante pour les tuer ; puis une à huit semaines après, il leur fait, ainsi qu'à des lapins témoins, une injection peu abondante de spores dans la chambre antérieure de l'œil. Chez les animaux qui ont reçu une injection préalable, on voit apparaître d'une façon plus précoce les points blancs qui caractérisent les amas mycéliens; mais ils sont formés en grande partie de leucocytes, aussi la végétation est-elle en réalité retardée, l'envahissement de l'œil se fait plus tard, ou, si l'injection est faible, les nodules disparaissent plus vite, la guérison est plus prompte que chez les lapins neufs. Il semble que la diapédèse de globules blancs plus abondante a enrayé la végétation parasitaire. Il en est de même dans le rein d'après les expériences de Ribbert et de Nippen (118). On fait une injection intra-veineuse de spores d'Aspergillus flavescens à des lapins neufs et à des lapins qui ont reçu quelques jours avant une injection faible de spores dans une veine mésentérique. Les lapins meurent naturellement ou sont tués deux ou trois jours après, et l'on trouve que chez les lapins neufs les nodules mycotiques n'ont déterminé autour d'eux que de la nécrose du tissu et de la congestion, la diapédèse de globules blancs est très faible, le mycélium pousse au loin ses filaments dans le tissu sain ou au moins dans un tissu non enflammé. Au contraire, chez les lapins qui ont reçu l'injection préalable, les nodules sont, dès le début, entourés d'une infiltration abondante de leucocytes, les filaments mycéliens périphériques sont plus courts, ils ne dépassent pas la zone d'infiltration leucocytique et ne plongent pas dans le tissu sain. La réaction inflammatoire est donc dans ces conditions plus précoce et plus vive, et ces expériences viennent puissamment à l'appui de la théorie phagocytaire en montrant le rôle des globules blancs dans la défense de l'organisme contre les parasites. Cependant, on ne peut pas dire que l'injection préalable produise une véritable immunité, car les animaux n'en meurent pas moins (Ribbert, Nippen, Olsen et Gade).

Les causes de la virulence de certaines espèces de moisissures sont multiples. Une de ces causes est la capacité de végéter à la température du corps. Il est évident que les espèces incapables de végéter à 39° ne sauraient se développer dans l'organisme d'un mammifère ou, à plus forte raison, d'un oiseau; ainsi, comme l'a montré Lichtheim, l'Aspergillus glaucus ne peut être virulent, car il ne végète pas à 39°. Mais ce n'est pas la seule condition, car il est des espèces qui végètent

fort bien à 39° et qui ne sont pas virulentes; par exemple, le Mucor stolonifer, qui pousse très bien à haute température, est tout à fait inoffensif et peut être injecté à un animal à doses considérables sans aucun résultat fâcheux. Une espèce peut même être virulente pour certains animaux et inoffensive pour d'autres. C'est ainsi que le Mucor rhizopodiformis, qui est très virulent pour le lapin, est inoffensif pour le chien (Lichtheim).

Un autre fait du même genre, c'est que tous les organes ne sont pas égaux devant l'infection. Grawitz remarque que les organes les plus atteints sont ceux qui ont le moins besoin d'oxygène et que les reins qui sont toujours le plus frappés sont un des organes qui peut supporter le plus longtemps la ligature complète de son artère nourricière sans présenter de lésion appréciable. Il y a probablement une série de conditions qui nous échappent et qui ne tiennent pas à la constitution chimique des organes, car, si tous les tissus ne sont pas équivalents pour les moisissures quand ils sont vivants, ils le deviennent après leur mort, et tous les organes, tous les tissus d'un animal peuvent servir de milieu de culture si on les met à l'étuve après les avoir ensemencés avec les spores d'une moisissure pathogène ou non. Du reste, ces susceptibilités et ces immunités d'organes sont variables suivant le parasite, et si les aspergillus, comme les mucor, paraissent affecter de préférence les reins, les autres localisations sont spéciales et particulières, non pas à chaque espèce parasitaire, mais à chacun des deux genres étudiés : rein, foie, cœur et muscles striés pour les aspergillus; rein, intestin, ganglions mésentériques pour les mucor. Les expériences de Grohe et de Grawitz ont bien montré que la distribution mécanique joue un certain rôle, que les lésions sont réparties un peu différemment suivant que l'injection est faite dans une veine, dans la carotide ou dans le péritoine, mais le mode d'introduction est accessoire, les propriétés vitales des divers organes ont une influence prépondérante. Les spores introduites dans la veine auriculaire traversent d'abord les poumons, puis sont transportées en proportion à peu près égale dans tous les organes; cependant elles ne germent que dans un petit nombre, variable suivant qu'il s'agit d'un mucor ou d'un aspergillus.

Grawitz avait cru pouvoir augmenter ou produire, diminuer ou abolir la virulence des moisissures par la culture. D'autres expérimentateurs ont cherché à atténuer la virulence des moisissures pathogènes par les procédés déjà employés pour les schizomycètes. Les résultats qu'ils ont obtenus sont généralement négatifs. Fränkel (112) avait remarqué que l'Aspergillus fumigatus peut végéter à 51°-52°, mais ne fructifie pas à cette température. Il a conservé pendant six mois des cultures à la température de 51°-52° par une série de réensemencements successifs; puis il les a laissés fructifier en laissant la température de l'étuve tomber à 37°. Les spores ainsi obtenues se sont montrées aussi virulentes que celles qui n'avaient pas subi cette préparation.

Ziegenhorn (115) a essayé de chauffer les moisissures à une température voisine de celle qui les tue. Il a fait des expériences sur des organes d'animaux infectés qu'il chauffait à des températures variées; mais ces organes contiennent toujours des spores non germées qui supportent sans modification des températures beaucoup plus élevées. D'autres expériences furent faites sur des cultures d'Aspergillus fumigatus ou de Mucor rhizopodiformis dans une infusion de pain contenue dans des tubes dont on faisait bouillir tous les jours la partie supérieure. Le végétal ne pouvait dès lors végéter qu'au fond et sans fructifier. Une fois la culture développée, il la chauffait; mais si elle ne mourait pas, elle fournissait des spores virulentes. En chauffant des spores dans l'eau, à des températures diverses, pendant des temps variables avant de les injecter, Ziegenhorn crut d'abord avoir obtenu une certaine atténuation; mais un examen plus attentif et les cultures sur plaques lui montrèrent que les spores étaient non pas atténuées, mais détruites en grande partie; que, dès lors, on était ramené au cas d'une injection de spores très peu abondante.

Ribbert (117) et Hügemeyer (119) ont remarqué que, dans les très vieilles cultures d'Aspergillus flavescens, les spores mêmes avaient perdu la faculté de végéter. Hügemeyer a repris ces expériences et a constaté que, lorsque ces spores ne sont pas encore tout à fait mortes, elles végètent beaucoup plus lentement et pauvrement, soit dans les organes des animaux, soit dans les cultures en milieu artificiel. Dans ce dernier cas, les spores qui résultent de ces cultures se développent aussi plus lentement soit *in vitro*, soit *in vivo*. Il semble qu'il y ait là une atténuation véritable. Lindt (120) a observé des faits analogues. Il remarque que dans ses dernières expériences sur l'Aspergillus nidulans ou l'A. malignus, la survie des animaux était plus longue qu'au début. Il ne sait s'il faut l'attribuer à une atténuation de la virulence par la culture, à une plus grande résistance des animaux ou à l'influence d'une saison différente.

Il serait très intéressant de faire une classification botanique de toutes les espèces de moisissures observées chez l'homme ou chez les animaux, et de déterminer exactement dans chaque observation l'espèce dont il s'agit. Mais la détermination botanique toujours très difficile, même quand on a les pièces en main, devient impossible quand il faut le faire rétrospectivement. Les déterminations des auteurs sont souvent erronées, et les renseignements qui les accompagnent sont généralement insuffisants pour permettre une rectification.

Nous nous bornerons donc à passer en revue les diverses espèces de moisissures qui ont été observées chez les animaux supérieurs.

Remarquons d'abord que, dans le genre aspergillus, on distingue plusieurs groupes.

1° Les *sterigmatocystis* sont des aspergillus dont les stérigmates se

divisent en deux ou plusieurs rameaux avant de se terminer par un chapelet de conidies, de sorte que chaque stérigmate se termine par plusieurs séries linéaires de conidies. Ce genre a été créé par Cramer, pour un aspergillus trouvé par lui dans l'oreille d'un sourd, et qu'il appela *sterigmatocystis antacustica*.

2° Le groupe *Eurotium* a été créé par de Bary pour ceux des aspergillus qui possèdent un second mode de reproduction par des périthèces.

D'autres aspergillus, particulièrement les sterigmatocystis, donnent naissance à des *sclérotes* dans leur mycélium.

L'*Aspergillus nigrescens* a été décrit par Ch. Robin chez le faisan. Les filaments mycéliens ont de 2 à 3 μ de large, ils sont ramifiés et cloisonnés, mais à chaque cloison correspond un rétrécissement, tandis que l'entre-nœud est renflé d'une façon très marquée. Les filaments fructifères présentent de même des renflements et des étranglements successifs. Les spores sont sphériques, lisses et noires ou brunes sous le microscope. Le réceptacle n'est pas entièrement entouré par les stérigmates.

L'Asp. nigrescens aurait été observé chez des oiseaux par Bollinger et par Generali, mais Leber n'a pu réussir à en infecter le lapin. Le cas de Friedreich pourrait peut-être s'y rattacher à cause des filaments moniliformes avec étranglements aux cloisons; cependant Lichtheim réclame ce cas pour l'Asp. fumigatus.

L'*Aspergillus nigricans* a été décrit par Wreden dans l'otomycose, où il serait très fréquent. Il diffère de l'A. nigrescens Robin par les filaments fructifères cylindriques et par les réceptacles complètement entourés par les stérigmates. Il a été retrouvé dans l'oreille par d'autres auteurs, mais Siebenmann ne parle que d'Aspergillus niger et le considère comme identique à Asp. nigricans de Wreden.

L'*Aspergillus niger* van Tieghem (95), ou Sterigmatocystis nigra, est considéré par Siebenmann comme identique avec l'A. nigricans de Wreden. Il serait identique d'après Eidam au Sterigmatocystis antacustica de Cramer. L'Asp. niger aurait été trouvé par Fürbringer dans le poumon de l'homme (obs. I). Il a été également observé sur la peau de l'homme par Olsen, mais il n'est pas pathogène pour le lapin. Il est intéressant de remarquer que cette espèce, inoffensive quand on l'injecte dans les veines d'un animal, est très commune comme parasite des cavités naturelles où il vit en commensal plutôt qu'en parasite vrai.

L'*Aspergillus flavescens* a été décrit par Wreden dans l'oreille où il est très commun; mais, à la différence du précédent, il est de plus très virulent pour le lapin auquel on injecte des spores dans les veines, ainsi que l'ont constaté Gaffky, Ribbert et Nippen, qui ont fait de nombreuses expériences avec cette espèce. Siebenmann le considère comme identique à l'*Aspergillus flavus*.

L'*Aspergillus fumigatus* a été trouvé par Fresenius dans les sacs aériens d'une outarde. Depuis le travail de Lichtheim, il est reconnu que c'est une des espèces dont le parasitisme est le plus fréquent.

Chez les oiseaux il est probable que bon nombre, sinon tous les cas attribués à l'Aspergillus glaucus, appartiennent à l'Asp. fumigatus, car l'Asp. glaucus ne pousse pas à la température du corps des oiseaux. Il a été constaté chez le pigeon par Dieulafoy, Chantemesse et Widal. Chez l'homme, Lichtheim croit pouvoir reconnaître l'Asp. fumigatus dans les cas de Virchow, Friedreich, von Dusch et Pagenstecher. Il a depuis lors été trouvé chez l'homme par Boström dans trois cas, par Osler, par Popoff, par Schubert et par Lichtheim.

L'*Aspergillus* ou *Sterigmatocystis nidulans* a été étudié très complètement par Eidam (111). Il forme des périthèces. Il est virulent pour les animaux et a été trouvé comme parasite de l'oreille par Siebenmann.

Citons encore, l'*Eurotium repens* trouvé par Siebenmann dans l'oreille; l'*Eurotium malignum*, trouvé également dans l'oreille par Lindt qui l'a étudié expérimentalement chez les animaux pour lesquels il est très virulent; l'*A. subfuscus*, pathogène pour le lapin et étudié expérimentalement par Olsen et Gade. Enfin, *A. candidus* qui aurait été trouvé par Rayer et Montagne dans les sacs aériens d'un bouvreuil.

L'histoire des mucor est, à coup sûr, moins développée; nous avons cité au cours de ce travail plusieurs espèces étudiées expérimentalement, mais les observations cliniques ne nous fournissent pas en général des renseignements suffisants pour permettre une détermination certaine.

Le *Mucor mucedo* aurait été trouvé par Fürbringer dans deux cas de mycose pulmonaire chez l'homme et, d'après Paltauf, il aurait également été trouvé par Schütz dans les poumons ou les sacs aériens de plusieurs espèces d'oiseaux.

Mucor septatus a été trouvé par Siebenmann dans l'oreille.

Mucor corymbifer est pathogène pour le lapin d'après Lichtheim. Il a été trouvé dans les viscères de l'homme par Paltauf; enfin il a été trouvé dans l'oreille par Hückel, par Siebenmann et par Graham. C'est donc un des mucor les plus répandus.

Le *Mucor racemosus* et le *M. conoideus* ont été trouvés par Bollinger dans les poumons et la trachée de plusieurs espèces d'oiseaux.

Les *Mucor rhizopodiformis*, *M. pusillus* et *M. ramosus* sont pathogènes pour les lapins et ont fait l'objet des travaux de Lichtheim et de Lindt. Le *M. ramosus* a été trouvé dans l'oreille par Jakowski.

Enfin nous devons signaler l'*Otomyces purpureus* trouvé par Wreden et par Burnett qui paraît se rattacher de très près au genre mucor.

Il faut remarquer du reste que la plupart de ces déterminations ne peuvent être acceptées qu'avec quelques réserves. Il a été fait dans la plupart des cas, par le simple examen microscopique, un petit nombre seulement a été contrôlé par la culture faite dans de bonnes conditions, et dans un des cas les mieux étudiés, celui de Paltauf, la détermination est contestée par Baumgarten dans l'analyse qu'il en fait dans son *Jahresbericht*.

BIBLIOGRAPHIE

MYCOSES DES OISEAUX[1]

1. MAYER (A.-C.). *Verschimmelung im lebendem Körper. Archiv f. Anat. und Physiol. v. J. F. Meckel*, 1815.
2. JAEGER. . . . . *Ueber Enstehung von Schimmel im Innern der thierischen Körpers. Meckel's Archiv für. Anat. und Physiol.* 1816.
3. HEUSINGER . . . *Bericht v. d. Königl. Zootom. Anstalt. zu Würzburg*, 1826.
4. THEILE. . . . . *Heusinger's Zeitsch f. d. organ. Physik*, 1827.
5. OWEN (R.). . . *Philosophical Magazine*, 1833.
6. ROUSSEAU et SERRURIER. *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 1841.
7. DESLONGCHAMPS (Eudes). *Note sur les mœurs du canard eider et sur les moisissures développées pendant la vie à la surface interne des poches aériennes d'un de ces animaux. Annales des sciences naturelles*, juin 1841.
8. RAYER et MONTAGNE. *Journal l'Institut*, 1842.
9. MÜLLER (J.) et RETZIUS. *Ueber pilzartige Parasiten in den Lungen und Lufthöhlen der Vögel. Müller's Archiv f. Anat. und Physiol.* 1842,
10. SPRING. . . . . *Sur une mucédinée développée dans la poche aérienne abdominale d'un pluvier doré. Bullet. de l'Acad. roy. des sciences de Belgique*, 1848, t. XV.
* 11. ROBIN (CH.) . . *Histoire naturelle des végétaux parasites.* Paris, 1853.
* 12. HAYEM. . . . . *Pneumomycose du canard. Bullet. Soc. de Biologie*, 1873, p. 295 à 300. Discussion : CARVILLE.
13. HEUSINGER . . . *Acad. of naturali Sciences of Philadelphia*, 1875.
14. ZÜRN. . . . . . *Beiträge zur Lehre v. d. durch Pilze hervorgerufene Krankheiten der Hausthiere. Berliner Archiv*, 1876.
Die Krankheiten der Hausgeflügels. Weimar, 1882.
15. BOLLINGER . . . *Ueber mykotische Erkrankungen bei Vögeln. Aertzliches Intelligenzblatt*, 1878.
16. GENERALI (C.). . *Micosi delle vie aeree nei colombi, Modena*, 1879.
17. BOLLINGER . . . *Ueber Pilzkrankheiten höherer und niederer Thiere. Aertzl. Intelligenzblatt*, 1880.
18. FRESENIUS . . . *Beiträge zur Mykologie.*
19. KITT. . . . . . *Mykosen der Luftwege bei Tauben. Deutsche Zeitschrift für Thiermedicin*, 1881.
20. SCHÜTZ. . . . . *Ueber das Eindringen von Pilzsporen in der Athmungswege.*
Mittheilungen der Kaiserl. Gesundheitsamte, 1884, t. II.
21. PERRONCITO. . . *Aspergillose miliaire chez la poule. Il medico veterinario*, 1884, p. 105.
22. ZSCHOKKE . . . *Pilze als Krankheitsursachen der Vögel. Schweizer Archiv f. Thierheilk*, 1887.
23. RIVOLTA . . . . *Pneumomicosi aspergillina in un fagiano. Giornale di Anat. e patologia degli animale*, 1887, 131.
24. RAILLIET. . . . *Mycose de l'autruche. Recueil de médec. vétérinaire*, 1887, 296.

1. Les mémoires que j'ai pu consulter dans l'original sont marqués d'un astérisque.

MYCOSES CHEZ LES MAMMIFÈRES ET CHEZ L'HOMME

25. BENNETT. . . . *Transact. of the Royal soc. of Edinburg*, 1842.
26. REMAK. . . . . *Diagnost. u. pathogenetische Untersuchungen*, 1845.
27. SLUYTER. . . . *De vegetalibus organismi animalis parasitis, etc. Dissert. inaug. Berolini*, 1847.
28. GAIRDNER. . . . *Edinburgh med. Journal*, 1853.
29. KÜCHENMEISTER. *Die in und an dem Körper des lebenden Menschen vorkommenden Parasiten. Leipzig*, 1855.
* 30. VIRCHOW. . . . *Beiträge zur Lehre von den beim Menschen vorkommenden Parasiten. Virchow's Archiv*, 1856, t. IX, p. 557.
* 31. FRIEDREICH. . . *Fall von Pneumomycosis aspergillina. Virchow's Archiv*, 1856, t. X, p. 510.
32. RIVOLTA . . . . *Il medico veterinario*, 1857.
* 33. VON DUSCH und PAGENSTECHER. *Fall von Pneumomycosis. Aspergillus pulmonum hominis. Virchow's Archiv*, 1857, t. XI, p. 561.
* 34. COHNHEIM . . . *Zwei Fälle von Mycosis der Lungen. Virchow's Archiv*, 1865, t. XXXIII, p. 167.
* 35. FÜRBRINGER . . *Beobachtungen ueber Lungenmykose beim Menschen. Virchow's Archiv*, 1876, t. LXVI, p. 330.
36. LEBER. . . . . *Graefe's Archiv f. Ophthalmol*, t. XXV, 1879.
* 37. BOYER (DE) et D'ANTIN. *Note sur un parasite végétal du genre oïdium observé à la surface de quelques affections pustuleuses chez les enfants. Progrès médical*, 1881, n° 52.
38. BABES . . . . . *Ein neuer pathogener Schimmelpilz. Biolog. Centralblatt*, 1882, n° 18.
* 39. UHTHOFF. . . . *Ueber partielle Necrose der menschlichen Hornhaut nach Einwanderung von Schimmelpilzen. Berlin. Kl. Wochensch.*, 1889, p. 39.
* 40. BERLINER (L.) . *Ein Fall von Hypopyon-Keratitis durch Schimmelpilze. Inaug. dissert.* Berlin, 1882.
41. SCHUBERT (P.) . *Zur Casuistik der Aspergillusmykosen. Deutsch. Archiv f. kl. Medicin*, 1884, XXXVI.
42. ROECKL (G.) . . *Deutsche Zeitsch. f. Thiermedicin*, 1884.
43. MARTIN (P.) . . *Jahresb. d. K. Centralthierarzneischule in München*, 1884.
44. NESTEA (ALF. DI). *Pneumomicosi da Aspergillo. Il Morgagni*, 1885.
* 45. PALTAUF (A.). . *Mycosis mucorina. Ein Beitrag zur Kenntniss der menschlichen Fadenpilzerkrankungen. Virchow's Archiv*, t. CII, 543.
46. RIVOLTA . . . . *Mucorimyces canis familiaris. Giornale di anat. fisiol. e patol. degli animali*, 1885.
47. OLSEN (J.). . . *Eine durch einem im Lister'schen Verbande gewucherten Pilz verursachte Hautkrankheit. Norsk. Magazin for Laegevidenskaben*, 1886, n° 4. *In Viertelj. f. Dermatol*, 1886, 885.
* 48. BOSTRÖM. . . . *Berlin. kl. Wochensch.*, 1886.
49. PIANA . . . . . *R. Scuola sup. di med. veterin. di Milano. Annuario per* 1886-87.
50. POPOFF. . . . . *Ein Fall von Mycosis aspergillina bronchopneumonica.* Varsovie, 1887. *Baumgarten's Jahresb.*, III, 316.
51. OSLER (W.) . . *Aspergillus from the Lung. Transactions of the patholog. Soc. of Philadelphia*, t. XII.
52. HALBERTSMA . . *Hypopyon keratitis door enting van Aspergillus flavescens.* Utrecht, 1888. *Baumgarten's Jahresb.* V, 414.
53. SIEBENMANN (F.). *Ein zweiter Fall von Schimmelmykose der Rachendaches. Monatsch. f. Ohrenheilk.*, 1889, n° 4.
* 54. SCHUBERT (P.). *Fadenpilze in der Nase. Berl. klin. Wochensch.*, 1889, n° 39.

55. Obraszow et Petroff. *Fall gleichzeitiger Actinomykose und Schimmelmykose. Russkaia medicina*, 1889. *Cbltt. f. Bakt.* 1890, I, 514.

* 56. Dieulafoy, Chantemesse et Widal. *Pseudo-tuberculose mycosique des gaveurs de volailles. Congrès international de Berlin*, 1890. *Bulletin médical*, 1890, p. 748.

OTOMYCOSE

57. Mayer. . . . . *Beobacht. v. Cysten mit Fadenpilzen aus dem äussern Gehörgange eies Mädchen. Müller's Arch. f. Anat. u. Phys.*, 1844.

58. Pacini (F.). . . *Sopra una muffa parasita sviluppatasi nel condotto auditivo esterno. Gaz. med. italiana*, 1851.

59. Cramer . . . . *Vierteljahresschrift der Naturforsch. Gesellsch. zu Zurich*, 1859-60.

60. Schwartze. . . *Pilzwucherung im Ohre. Archiv f. Ohrenheilk.*, 1867.

* 61. Wreden (Rob.). *Myringomycosis. Congrès médical international de Paris*, 27 août 1867. *Comptes rendus Acad. des sciences*, 29 août 1867.

62. Weber (F.-E.). *Otitis parasitica. Monatssch. f. Ohrenheilk.*, 1868, II.

63. Orne Green. . *A parasitic growth in the external auditory meatus. Boston med. and surgic. Journal*, 1868, 19 novembre.

64. Böcke (J.). . . *Zwei Fälle v. Pilzwucherungen am Trommelfell. Ungarischer med. chir. Presse*, 1869. *Traité des maladies de l'oreille.*

65. Steudener. . . *Zwei neue Ohrpilze. Archiv f. Ohrenheilkunde*, t. V, 1869.

66. Orne Green. . *Transactions of the American Otological Association*, 1869.

67. Von Bezold . . *Archiv f. Ohrenheilk.*, t. V, 1869.

68. Hassenstein. . *Zeitsch. f. Parasitenk*, 1869.

69. Hagen et Hallier. *Zeitschrift für Parasitenkunde*, 1869-1870, *passim*.

70. Nölting . . . . *Zeitsch. f. Parasitenk.*, 1870.

71. St. John Roosa. *Two cases of growth of the Aspergillus glaucus in the external auditory canal. Americ. Journal of the medical sciences*, janvier 1870.

72. A. Politzer . . *Ueber pflanzliche Parasiten im Ohr. Wiener med. Wochensch.*, 1870.

73. Josef Gruber . *Lehrbuch der Ohrenheilkunde*, 1878.

74. Cl.-J. Blake . . *Parasitic Growth of the external meatus. Transact. of the American otological Soc.*, 1871.

75. Von Bezold.. . *Die Entstehung von Pilzbildung im Ohre. Monatsch. f. Ohrenheilk.*, 1873, VII.

* 76. R. Wreden . . *Myringomycosis aspergillina. Arch. f. Augen und Ohrenheilk.*, 1874, III.

77. Chas.-H. Burnett. *Mycelial tube-cast of the exterior auditory canal. Philad. med. Times*, 1874.

78. — *A case of myringomycosis. Archives of Ophthalm. and Otology. N.-York*, 1874.

79. V. Bezold . . . *Die Salicylsäure in der Ohrenheilkund. Monatsch. f. Ohrenheilk.*, 1875.

80. Ch. Burnett. . *The Growth of Aspergillus in the human ear. Philad. med. Times*, juin 1878.

81. — *On the Growth of Aspergillus in the ear.*, etc. *Medical News*, 4 nov. 1882.

* 82. Swan M. Burnett. *Otomyces purpureus im menschlichen Ohre. Zeitsch. f. Ohrenheilkunde*, 1882, t. XI.

* 83. Siebenmann . . *Die Fadenpilze Aspergillus und ihre Beziehungen zur Otomycosis aspergillina Zeitsch. f. Ohrenheilk.*, 1883. t. XII, 124.

* 84. HÜCKEL . . . . *Zur Kenntniss der Biologie des Mucor corymbifer. Ziegler Nauwerck's Beiträge zur pathologischen Anatomie*, 1884.
85. MURRELL. . . . *Journal of the American medical Association*, 2 oct. 1886.
86. MAGALHAES. . . *Otomycosis*, etc., *Revista de cursos prat. y teor. Rio Janeiro*, 1886.
* 87. STORY . . . . . *Aspergillus nigricans. Acad. of med. of Ireland*, 14 janvier 1887. *Dublin Journal of the med. sc.*, mars 1887. Discussion : SMITH, MAPOTHER.
88. WILLIAMS . . . *Saint-Louis med. et surgic. Journal*, oct. 1887.
89. SATELLES. . . . *Rivista di laryngol. otol.*, sept. 1887.
90. MACKENZIE BOOTH. *Brit. med. Journal*, 1887, I.
91. SIEBENMANN . . *Die Schimmelmykosen des menschlichen Ohres* (118 p. av. 26 fig. et 4 planches). Bergmann, Wiesbaden, 1889.
92. JAKOWSKI. . . . *Otomycosis mucorina. Mucor ramosus Lindt. Gazeta lekarska*, 1888. *Cbltt. f. Bakt.*, 1889, t. V, 388.
* 93. H. GRAHAM. . . *Mucor corymbifer in the external auditory meatus. Lancet*, 1890, II, 1379.

La bibliographie de l'otomycose est extrêmement étendue et celle que je donne ici ne saurait être considérée comme complète. Il n'y a pas de traité des maladies de l'oreille, pas de journal, pas de société médicale où l'on n'en trouve cités quelques cas plus ou moins succinctement. Le mémoire de Siebenmann (83) contient une bibliographie assez étendue mais mal faite et avec de nombreuses erreurs; aussi n'ai-je pas osé lui faire d'emprunts.

MYCOSES EXPÉRIMENTALES

* 94. PH. VAN TIEGHEM. *Annales des sciences naturelles* (*Botanique*). 5e série, t. VIII, 1867.
* 95. GROHE. . . . . *Experimente über die Injection der Pilzsporen von Aspergillus glaucus und Penicillium glaucum in dem Blut und die serösen Säcke. Berl. kl. Wochensch.*, 1870. n° 1.
96. BLOCK. . . . . *Beitrag zur Kenntniss der Pilzbildung in den Geweben des thierischen Organismus. Thèse de Stettin*, 1870.
* 97. GRAWITZ . . . *Beiträge zur systematischen Botanik der pflanzlichen Parasiten. Virchow's Archiv.* 1877, t. LXX, 546.
* 98. — *Ueber Schimmelvegetationen im thierischen Organismus. Virchow's Archiv.* 1880, t. LXXXI, 355.
99. KOCH et GAFFKY. *Mittheilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamtes.* 1881.
* 100. GRAWITZ . . . *Experimentelles zur Infectionsfrage. Berl. kl. Wochensch.*, 1881, p. 189.
* 101. — *Die Anpassungstheorie der Schimmelpilze und die Kritik des kaiserl. Gesundheitsamtes. Berl. kl. Wochensch.*, 1881, n° 45.
* 102. R. KOCH . . . *Entgegnung auf den von Dr Grawitz in der Berliner med. Gesellsch. gehaltenen Vortrag über die Anpassungstheorie der Schimmelpilze. Berl. kl. Wochensch.*, 1881, n° 52.
* 103. GRAWITZ . . . *Recherches sur la végétation des champignons de moisissures dans l'organisme des animaux. Revue de médecine*, juillet 1882.
* 104. M. KAUFMANN. *Recherches sur l'infection produite par l'Aspergillus glaucus. Lyon médical*, 1882, n° 4.
* 105. — *Nouvelles expériences sur l'ingestion de spores d'Aspergillus glaucus. Ibid.*, 1882, n° 10.
* 106. LEBER . . . . *Ueber die Wachsthumsbedingungen der Schimmelpilze im menschlichen und thierischen Körper. Berl. kl. Wochensch.*, 1882, n° 11.

* 107. LICHTHEIM. . . *Ueber pathogene Schimmelpilze. I. Die Aspergillusmykosen. Berlin. kl. Wochensch.*, 1882, nos 9, 10.

* 108. BAUMGARTEN ET MÜLLER. *Versuche über accommodative Züchtung von Schimmelpilzen. Berl. klin. Wochensch.*, 1882, n° 32.

109. DEUTSCHMANN . *Ueber experimentelle Erzeugung sympathischer Ophthalmie. Archiv. f. Ophthalmologie*, 1882, t. XXVIII. 291. *Ibid.*, 1883, t. XXIX. 261.

110. LICHTHEIM. . . *Ueber pathogene Mucorineen und die durch sie erzeugten Mykosen des Kaninchens. Zeitschrift für klin Medicin*, 1883. t. VII. *Anal. in Virchow-Hirsch*, 1883, I, 386.

* 111. EIDAM. . . . . *Cohn's Beiträge zur Biologie der Pflanzen*, t. III, p. 392, 1883

* 112. FRAENKEL. . . *Deutsche med. Wochensch.*, 1885, n° 31.

113. J. OLSEN ET GADE. *Undersogelser over Aspergillus subfuscus som patogen mugsop. Nord. med. Arkiv*, 1886. *Baumgarten's Jahresb.* II, 326.

114. RIBBERT. . . . *Ueber den Untergang pathogener Schimmelpilze im Organismus*, 59. *Versamml. deutscher Naturf. und Aertze zu Berlin*, 1886.
Monographie. Max Cohen. Bonn, 1887.

* 115. ZIEGENHORN . . *Versuche uber Abschwächung pathogener Schimmelpilze. Arch. f. experim. Pathol.*, 1886, t. XXI.

* 116. LINDT. . . . . *Mittheilungen über einige neue pathogene Schimmelpilze. Archiv f. experim. Pathol.*, 1886. t. XXI.

* 117. RIBBERT . . . *Ueber wiederholte Infection mit pathogenen Schimmelpilzen und über die Abschwächung derselben. Deutsche med. Wochensch.*, 1888, n° 48.

* 118. JOH. NIPPEN. . *Beiträge zur Schutzimpfung*, etc. *Thèse de Bonn*, 1888.

* 119. HÜGEMEYER . . *Ueber Abschwächung pathogener Schimmelpilze. Thèse de Bonn*, 1888.

* 120. W. LINDT. . . *Ueber einem neuen pathogenen Schimmelpilz aus dem menschlichen Gehörgang. Archiv f. exp. Pathol.*, 1889, t. XXV.

* 121. HEIDER . . . . *Ueber das Verhalten der Ascosporen von Aspergillus nidulans Eidam, im Thierkörper. Centralblatt f. Bakteriol.*, 1890, I, 553.

ERRATUM

Dans mon travail intitulé : *Contribution à l'étude de la sclérose cérébrale*, qui a paru dans le dernier numéro des *Archives de médecine expérimentale*, se sont glissées deux erreurs que je désire rectifier :

1° *A la page* 318, je dis que : « Après nous MM. Achard et Guinon ont appliqué la réaction indiquée par nous pour démontrer la nature névroglique d'une sclérose diffuse. » En réalité aucune réaction histochimique n'a été mentionnée dans ce travail (*Archives de médecine expérimentale*, 1889, t. I, p. 701). La nature névroglique de la lésion a été seulement indiquée. J'ai été induit en erreur par la rédaction d'un mémoire postérieur de M. Achard, *Sur la sclérose névroglique*.

2° *A la page* 319, *note* 2. Le mémoire de M. Achard, *Sur la sclérose névroglique*, paru dans les *Bulletins de la Société anatomique*, porte sur ces bulletins la date du 16 avril 1890; c'est une faute d'impression que j'ai reproduite dans cette note. C'est le 18 qu'il faut lire.

PH. CHASLIN.

26 juin 1891.

Le Gérant : G. MASSON.

Paris. — Typ. Chamerot et Renouard, 19, rue des Saints-Pères. — 27631.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

LE BACTERIUM COLI COMMUNE

COMME AGENT HABITUEL DES PÉRITONITES D'ORIGINE INTESTINALE

Par M. E. MALVOZ

Assistant à l'Université de Liège.

Depuis que l'attention a été particulièrement attirée sur les propriétés virulentes du *bacterium coli commune*, et sur le rôle important que ce micro-organisme semble jouer dans la pathologie humaine, nous avons cherché, chaque fois que l'occasion s'en présentait au cours des autopsies que nous pratiquions, à mettre en lumière la réalité et la fréquence des manifestations de l'activité de cet agent parasitaire. Il y a près d'un an que nous nous livrons à cette recherche, dirigée tout particulièrement du côté de l'examen des péritonites : nous avons pu réunir ainsi une série de cas, dont l'étude bactériologique, minutieusement poursuivie, nous a convaincu de l'absolue réalité de l'importance du bacille commun de l'intestin comme micro-organisme pathogène.

Avant de rapporter nos observations, jetons un rapide coup d'œil sur l'histoire de cette intéressante bactérie.

Découvert par Escherich[1] dans les selles de nourrissons ou d'enfants nourris au lait, ce microbe fut bientôt signalé comme une des espèces les plus constantes et les plus abon-

1. Escherich, *Die Darmbacterien des Saüglings*, etc. (*Fortschr. der Medic.*, 1885, n° 17). — Id. *Beiträge zur Kenntniss der Darmbacterien*. (*Munch. med. Woch.*, 1886, n° 1).

dantes de l'intestin de l'homme et des animaux; les travaux de Vignal[1] indiquent que ce bacille existe même dans tout le tube digestif, depuis la bouche jusqu'à l'anus. Certains observateurs n'ont trouvé que le *bacterium coli commune* dans les cultures faites avec le contenu intestinal d'individus sains. (Laruelle).

Les propriétés fermentatrices du micro-organisme furent mises en lumière, par Escherich d'abord, puis par Baginsky[2], qui reconnut son action très prononcée sur le sucre de lait, en présence comme à l'abri de l'oxygène.

Les propriétés pathogéniques du bacille vulgaire de l'intestin avaient déjà été entrevues par Escherich lui-même : les cultures inoculées aux lapins et aux cobayes, par injections sous-cutanées ou intra-veineuses, amenaient, dans les mains de cet observateur, la mort des animaux, dans un laps de temps variant d'un à trois jours. Les symptômes consécutifs à l'injection étaient de fortes diarrhées et une sorte d'état comateux. A l'autopsie, on trouvait l'intestin fortement hyperémié, présentant de nombreuses taches rouges, une tuméfaction des plaques de Peyer, et souvent même il existait de l'épanchement péritonéal. Le sang contenait un grand nombre de bacilles. Les souris s'étaient montrées réfractaires.

C'est Laruelle[3] qui, le premier, montra que la cause des péritonites par perforation ne devait pas être attribuée à un autre micro-parasite que le *bacterium coli commune*. Dans deux cas de péritonite par déchirure intestinale chez la femme, et dans un certain nombre de péritonites provoquées expérimentalement chez l'animal, il retrouva la présence constante d'un bacille bien défini, dont tous les caractères étaient ceux que l'on assigne au bacille de l'intestin d'Escherich. Il montra le rôle de ce bacille dans les péritonites par perforation en instituant un grand nombre d'expériences fort bien conduites qui l'amenèrent à cette conclusion fort importante que le

1. Vignal, *Recherches sur les micro-organismes de la bouche, des matières fécales* (*Arch. de physiol. norm. et path.*, 1886 et 1887).

2. Baginsky, *Zur Biologie der normalen Milchkothbakterien* (*Zeitschr. für physiologische Chemie*, Bd XIII, Heft 4).

3. Laruelle, *Étude bactériologique sur les péritonites par perforation* (*La Cellule*, t. V, 1889).

bacillus coli communis est l'agent véritable de ces péritonites, mais qu'il ne manifeste son action sur la séreuse qu'à la suite d'une préparation de cette dernière sous l'influence de la bile ou du contenu intestinal. Laruelle établit encore que le bacille commun de l'intestin est également capable de produire des inflammations d'autres tissus, notamment du tissu cellulaire sous-cutané du cobaye qui s'abcède sous l'influence de ce microbe.

Hueppe[1] n'était pas éloigné de croire que le choléra nostras était en relation avec une multiplication exagérée et spéciale du *bacterium coli commune* dans l'intestin. On verra plus loin que des constatations récentes de Gilbert et Girode concordent avec l'opinion avancée par Hueppe.

Tavel[2] signala le microbe vulgaire de l'intestin dans un cas d'hématome consécutif à une opération de goître, et il pensa qu'il s'agissait là d'une infection d'origine intestinale.

Wyss[3] décrivit un cas d'infection mortelle, chez un enfant âgé de quelques jours, due, selon lui, à un microbe très semblable au *bacterium coli commune*.

Puis vint toute une série d'observations, communiquées à la Société de biologie, établissant le rôle de plus en plus manifeste du microbe d'Escherich en pathologie humaine : c'est Gilbert et Girode qui signalent la présence exclusive de ce micro-organisme dans deux cas d'angiocholite suppurée[4]; Veillon et Jayle qui le retrouvent dans un abcès du foie d'origine dysentérique[5]; enfin, Charrin et Roger[6] qui, non seulement obtiennent des cultures pures du coli commune dans un cas d'angiocholite chez un homme de 50 ans, mais réussissent à reproduire expérimentalement les inflammations des

1. Hueppe (cité d'après Laruelle). *Zur Aetiologie der Cholerine* (*Berlin. klin. Wochenschrift*, 1887, n° 32).
2. Tavel, *Das Bacterium coli commune als pathogener Organismus* (*Correspond. für Schweizer. Aerzte*, 1889, n° 13).
3. Wyss, *Eine acute tödtliche Infectionskrankheit beim Saügling*, etc. (*Tagebl. d. Versamml. deutsch. Naturforscher*. Heidelberg, 1889).
4. Gilbert et Girode, *Contribution à l'étude bactériologique des voies biliaires* (*Soc. de biologie*, 27 décembre 1890, p. 739).
5. Veillon et Jayle, *Présence du Bacterium coli commune dans un abcès dysentérique du foie* (*Soc. de biologie*, 10 janvier 1891).
6. Charrin et Roger, *Angiocholites microbiennes expérimentales* (*Soc. de biologie*, 21 février 1891).

Les deux variétés observées sur plaques se retrouvent en tubes de gélatine, c'est-à-dire que tantôt la culture s'étale largement à la surface du milieu, formant une couche mince à bords festonnés, à dessins variés, tantôt au contraire c'est une culture en forme de clou que l'on obtient. Le long de la piqûre, on voit des colonies assez serrées, disposées comme les dents d'une scie, et après un certain temps on peut noter une coloration brunâtre, se fonçant de plus en plus par la suite, tout le long du trait d'ensemencement; parfois même des cristaux apparaissent dans la gélatine autour de la piqûre. (A part la différence légère dans la rapidité du développement, les cultures du bacille typhique de Gaffky présentent les mêmes caractères.)

Sur gélose, et notamment sur gélose fuchsinée de Gasser, le *bacterium coli commune* se développe très bien, un peu plus abondamment que le Gaffky, en décolorant le milieu autour de ses colonies.

En bouillon de veau peptonisé et alcalinisé, maintenu deux jours à 37°, le *bacillus coli* produit dans la culture un trouble de toute la masse; au fond du tube se forme un dépôt grisâtre, abondant, difficile à déplacer par agitation. (Le Gaffky, ensemencé comparativement, laisse le bouillon plus clair, le dépôt est un peu plus abondant.)

Il était important de vérifier à nouveau la façon dont se comporte le bacille commun de l'intestin en bouillon additionné d'acide phénique : on sait que l'on a contesté, récemment encore, en Allemagne, la valeur de ce caractère de résistance du *bacterium coli* et du bacille de Gaffky à l'acide phénique, caractère sur lequel ont beaucoup insisté Chantemesse et Widal, Vincent, etc., pour le diagnostic de ces microbes. J'ai pris du *bacterium coli* et du microbe type de Gaffky, et je les ai ensemencés, suivant le procédé Vincent, dans 10 centimètres cubes de bouillon de veau ordinaire additionnés de cinq gouttes de solution d'acide phénique pur à 5 p. 100, maintenus à 42° exactement. Aucun de ces bouillons n'a présenté le moindre trouble; mais le *bacterium coli* s'est développé quand je n'ajoutais que quatre gouttes de la solution d'acide phénique, le Gaffky ne se multipliant pas dans ces conditions: pour obtenir le développement de ce dernier, il ne faut pas dépasser trois gouttes du liquide phéniqué. Tels sont du moins les résultats que j'ai obtenus, à plusieurs reprises, avec mes cultures types; aussi ai-je toujours employé des bouillons phéniqués un peu moins acides que ceux de Vincent.

Un milieu qui m'a paru excellent pour le diagnostic du *bacterium coli commune* est la gélatine *à l'eau de malt* préparée en tubes inclinés[1].

rietäten des Typhus bacillus (*Zeitschrift für Hygiene*, IX, 1890) laisse extrêmement sceptique quant à la valeur des caractères attribués par Gaffky au bacille de la fièvre typhoïde.

1. Ce milieu est préparé de la façon suivante :

Prendre 50 grammes d'orge germé, le moudre, mettre dans une capsule avec 500 grammes d'eau.

Chauffer très doucement pendant une heure à une heure et demie en agitant

Sur cette substance, de réaction acide, l'ensemencement en strie du *bacterium coli* fournit tantôt un large enduit blanchâtre, assez épais, à bords ondulés, tantôt une couche moins étalée, mais très épaisse, luisante, crémeuse, d'un blanc grisâtre. Peu de microbes poussent aussi bien sur ce milieu *acide*; le bacille type de Gaffky, notamment, ne présente qu'un mince trait blanchâtre le long de la strie d'ensemencement : le contraste entre les deux microbes est frappant, et beaucoup plus apparent, m'a-t-il paru, que par la culture sur pommes de terre. J'ai déjà signalé combien les bacilles s'allongent et s'épaississent sur la gélatine à l'eau de malt : souvent les pôles seuls prennent la matière colorante.

Sur tranches de pomme de terre, maintenues trois jours à 37°, le *bacterium coli* montre, habituellement, un dépôt visqueux, épais, étendu à presque toute la surface de la culture, tantôt blanc grisâtre, tantôt jaune brunâtre; parfois, cependant, sans cause saisissable, le développement est plus restreint, presque semblable au bacille de Gaffky ensemencé comparativement : j'ai constaté en effet, et à plusieurs reprises, que la culture reçue du laboratoire de Gaffky ne montrait pas toujours sur pommes de terre cette couche glacée à peine apparente si souvent citée comme particulière à ce microbe, mais souvent c'est une petite traînée brunâtre, plutôt mince, ne s'étalant que fort peu hors du trait d'ensemencement.

Le *lait* est fortement coagulé par le *bacterium coli commune :* après trois jours, à 37°, il se forme un coagulum ferme, blanchâtre, comprenant presque toute la masse de la culture; ce coagulum est creusé de vacuoles et de sillons; il surnage un peu de liquide clair, incolore; la réaction, primitivement presque neutre, est devenue fortement acide. (Le microbe de Gaffky ne coagule pas le lait.)

Les cultures sur bouillon de veau ordinaire, traitées par un peu de nitrate de potassium (solution à 0gr,02 p. 100) et quelques gouttes d'acide sulfurique concentré, donnent une très faible coloration rose : c'est là la réaction de l'indol, mais celle-ci est incomparablement plus faible que la coloration fournie par le bouillon du bacille cholérique. Je n'ai pas obtenu cette réaction avec le bacille de Gaffky, ainsi que Kitasato l'a observé lui-même.

Le *bacterium coli*, de même que le microbe de Gaffky, ensemencé dans des tubes de gélatine étendue en plaques, où j'ai fait ultérieurement le vide par la trompe (méthode de Roux), se développent bien, mais un peu moins vite qu'en présence de l'oxygène de l'air.

Ni le bacille d'Escherich, ni celui de Gaffky n'attaquent le saccha-

constamment et en maintenant à une température comprise entre 63° et 65°, filtrer après avoir fait bouillir une demi-heure. Clarifier en chauffant vingt minutes à l'autoclave à 120°, puis filtrant.

Au liquide filtré ajouter 10 p. 100 de gélatine, et préparer des tubes à la façon habituelle.

rose : tout au moins, après avoir ensemencé ces microbes dans l'eau de touraillons sucrée à 10 p. 100, que j'ai maintenue quinze jours à l'étuve à 37°, le sucre n'a pas été attaqué (culture aérobie).

J'ai constaté le même résultat par l'ensemencement de ces microbes en eau de touraillons glycosée (sucre de raisin) (10 p. 100 de glycose) : dans les cultures aérobies ainsi préparées, maintenues quinze jours à 37°, j'ai retrouvé très sensiblement la même quantité de glycose qu'avant l'ensemencement.

Enfin, j'ai fait quelques inoculations, chez le lapin, des différents microbes, assimilables au bacterium coli commune, que j'avais rencontrés dans mes observations.

Le résultat le plus constant est la production d'abcès du tissu cellulaire sous-cutané : par l'injection d'un centimètre cube de bouillon de culture maintenue quatre jours à 37°, on obtient, après quatre à cinq jours, une tuméfaction très considérable au point d'inoculation, et bientôt le tissu infiltré passe à la suppuration : le pus cultivé a fourni les bacilles injectés.

Observation I. — Femme, 60 ans. — *Athéromasie artérielle généralisée. — Calcification de l'anneau auriculo-ventriculaire gauche. — Ramollissement blanc du cerveau. — Thrombus de l'auricule gauche. — Thrombus des artères mésentériques. — Infarctus de l'intestin grêle. — Péritonite.*

L'autopsie a lieu vingt heures après la mort, en plein hiver. La rigidité cadavérique persiste encore. Les anses intestinales sont soudées par des adhérences péritonitiques récentes, spécialement abondantes à gauche de la ligne médiane. En écartant avec précaution certaines de ces anses, on ouvre une petite collection de liquide jaune trouble, à odeur fécaloïde ; en d'autres points, on découvre d'autres collections, l'une semblable à la première, les autres mélangées de pus. L'injection vasculaire des dépôts péritonitiques est surtout accusée sur les anses intestinales avoisinantes, sans que l'on constate ni volvulus, ni étranglement par des brides, ni invagination, ni tumeur.

A l'ouverture de l'intestin, on découvre que les lésions observées à l'examen de la cavité abdominale correspondent à des foyers péritonitiques développés autour de foyers de nécrose intestinale : il existe quatre foyers principaux de mortification, étendus en forme d'anneau sur tout le pourtour intestinal, et sur une longueur de plusieurs centimètres ; le mésentère, à ce niveau, est également nécrosé : en disséquant les branches de l'artère mésentérique supérieure on reconnaît, en deux points, que la lumière du vaisseau est obstruée par des masses thrombotiques adhérentes à la paroi fortement atteinte d'athéromasie [1].

1. Cette observation, très intéressante au point de vue anatomo-patholo-

On a fait des cultures : *a*) du liquide fécaloïde de la cavité péritonéale ; *b*) du pus renfermé dans les petites collections situées entre les anses intestinales ; *c*) du sang du cœur droit ; *d*) du liquide péricardique ; *e*) du liquide pleural.

Les cultures du liquide fécaloïde ont fourni, en très grande abondance, le *bacterium coli commune* et, de plus, quelques rares colonies liquéfiant la gélatine ; mais toutes les autres cultures ensemencées n'ont montré qu'un seul micro-organisme, le bacillus d'Escherich, qui a été caractérisé sur tous les milieux dont j'ai parlé. Le microbe, dans ce cas, n'existait pas seulement au sein des exsudats du péritoine, mais il avait gagné la plèvre et le péricarde, où il apparaissait au sein de lésions inflammatoires, et enfin il avait envahi la circulation, puisque les cultures du sang du cœur l'y décelaient à l'état de pureté parfaite.

Des coupes pratiquées au sein des tuniques intestinales m'ont fait reconnaître que la voie suivie par le *bacterium coli* pour atteindre le péritoine était vraisemblablement celle des infarctus dus à l'oblitération des branches de l'artère mésentérique : là, la paroi nécrosée de l'intestin était traversée de part en part par les bacilles, ainsi que le montraient les coupes colorées par la méthode Weigert.

Observation II. — Homme, 36 ans. — *Carcinome et sténose du rectum. — Péritonite généralisée.*

L'autopsie a eu lieu vingt-quatre heures après la mort, par un temps froid.

Distension considérable de l'abdomen par météorisme intestinal. Lésions très étendues de péritonite : la séreuse est fortement injectée, recouverte dans toute son étendue d'un mince dépôt fibrineux s'enlevant facilement avec la pince. La cavité péritonéale renferme une grande quantité de liquide gris jaunâtre très trouble. Rien à noter ni au péricarde ni à la plèvre. Pas de lésions valvulaires ; pas d'altérations en foyer du parenchyme pulmonaire.

La rate est peu tuméfiée, encore assez ferme, d'une coloration rose foncé. Les reins présentent un peu de tuméfaction trouble.

gique, est rapportée en détail dans le présent numéro de ces *Archives* : C. Firket et E. Malvoz, *Thromboses de l'artère mésentérique supérieure et infarctus intestinaux.*

Le *rectum* est le siège d'un néoplasme carcinomateux comprenant la muqueuse et la sous-muqueuse, ulcéré vers le bas, et ayant produit vers le haut une sténose considérable admettant à peine l'introduction du petit doigt. En amont du rétrécissement rectal, l'S iliaque est très dilaté et rempli de matières.

Les parois de la vessie ne sont pas atteintes par le néoplasme.

Tout l'intestin est gorgé de matières fécales, molles, purée de pois *Il n'existe pas de perforation intestinale.*

Cultures préparées avec : *a*) exsudat péritonitique ; *b*) sang du cœur. Les ensemencements ont été faits, partie en gélatine ordinaire déversée sur plaques, partie en bouillons phéniqués maintenus à 42 degrés.

Les plaques de gélatine de l'exsudat du péritoine ont fourni d'innombrables colonies, les unes enfouies dans le milieu, ayant toutes l'aspect des colonies du bacterium d'Escherich, les autres minces, luisantes, dentelées, étalées, avec les caractères connus de ce même microbe. Ces colonies ont été recueillies sur gélatine en tube, gélatine ordinaire à l'eau de malt, pomme de terre, lait, gélose fuchsinée, etc. ; ces cultures ont démontré qu'il s'agissait exclusivement du *bacterium coli commune*.

Les plaques faites avec le sang du cœur ont fourni les mêmes colonies, mais incomparablement moins abondantes.

Enfin, par la méthode des bouillons phéniqués, qui, réensemencés quatre fois de suite de vingt-quatre heures en vingt-quatre heures, ont toujours présenté un trouble manifeste, j'ai isolé sur plaques le même microbe, avec tous ses caractères classiques. Dans cette observation, comme dans la précédente, le microbe avait donc envahi la voie sanguine. Ce sont ici, vraisemblablement, les altérations des tuniques digestives dues à la coprostase qui ont permis au microbe de franchir la barrière intestinale.

Observation III. — Homme, 59 ans. — *Calculs biliaires. — Ulcères cicatrisés de la muqueuse de la vésicule. — Péritonite subaiguë. — Pleurésie séreuse.*

Autopsie en plein hiver, vingt-quatre heures après la mort.

Le péritoine est le siège d'exsudations fibrineuses, modérément

abondantes, assez résistantes, qui tapissent tous les viscères et réunissent en une masse ferme toutes les anses intestinales. Çà et là, en détachant ces anses, on ouvre de petites collections formées d'une sérosité non nettement purulente. Les anses intestinales ont une surface de coloration grisâtre ardoisée. Elles sont modérément dilatées. Il n'existait guère, d'ailleurs, de tuméfaction de l'abdomen dont toute la surface était recouverte de collodion.

Dans le thorax, on trouve un épanchement pleurétique assez abondant, du côté gauche ; pas de dépôts fibrineux.

Dans le poumon droit, petit foyer d'hépatisation rouge dans le lobe inférieur. Le cœur est petit, sans lésions valvulaires.

Rien à noter à la rate et aux reins : tous ces organes sont en bon état de conservation.

La vésicule biliaire adhère intimement, par des tractus semblables à ceux qui fixent les anses de l'intestin entre elles, aux organes voisins.

Le grand épiploon est fortement rétracté, réduit à une bande large d'un doigt placée contre le côlon transverse.

Pas de lésion à l'ouverture de l'estomac et de l'intestin : pas d'altération notamment au niveau de l'appendice vermiculaire.

Le foie est plutôt petit; sa capsule est tapissée de dépôts fibrineux et ceux-ci sont surtout abondants autour de la vésicule biliaire : en ouvrant celle-ci on y trouve de nombreux petits calculs et on distingue en deux points de la muqueuse, d'un côté une ulcération, de l'autre une dépression cicatricielle produite, semble-t-il, par la réparation d'un petit ulcère. Ces lésions ne peuvent s'expliquer que par la présence des calculs. Ces lésions de la vésicule sont les seules observées dans toute l'étendue du tube digestif et de ses dépendances.

On a fait des cultures seulement avec l'exsudat péritonéal ; ces cultures, sur plaques de gélatine, ont toutes fourni *une seule espèce microbienne*, dont tous les caractères correspondent à ceux du bacille de l'intestin d'Escherich.

Il ne s'agit plus dans ce cas d'une péritonite aiguë, récente, avec exsudats fibrino-purulents : ici les lésions péritonitiques étaient plus anciennes, déjà en voie d'organisation. On n'a pas trouvé d'autre porte d'entrée pour les microbes pathogènes que les ulcérations déjà en voie de réparation de la vésicule biliaire. C'est d'ailleurs au pourtour de celle-ci particulièrement que l'inflammation de la séreuse péritonéale était la plus intense. Il faut évidemment rapprocher ce cas d'infection du péritoine par le bacterium coli commune introduit par les voies biliaires, des observations de Gilbert et Girode, Charrin et

Roger, relatives aux cas d'angiocholite suppurée produits par le microbe d'Escherich. Celui-ci ne paraît pas exister, dans les conditions normales, au sein des voies d'excrétion de la bile; mais il semble qu'il puisse passer, à la faveur de certaines circonstances encore mal déterminées, du duodénum où il pullule, jusque dans les conduits biliaires les plus reculés. Le bacille commun de l'intestin n'est d'ailleurs pas le seul microbe pathogène qui puisse s'introduire dans les tissus par cette voie. Dupré et moi-même avons rencontré, dans certains cas d'infection biliaire, le *streptococcus pyogenes*.

Observation IV. — Femme, 24 ans. — *Gastrite et entérite ulcéreuses aiguës. — Péritonite fibrino-purulente généralisée. — Hypertrophie de la rate.*

L'autopsie a été faite seize heures après la mort.

A l'ouverture de la cavité abdominale, il s'écoule un liquide gris jaunâtre, purulent, à odeur fécaloïde, très abondant. Les anses intestinales sont tapissées d'épais dépôts fibrino-purulents. Entre les masses intestinales soudées, on découvre de petites collections de pus jaune verdâtre. Les exsudats se détachent facilement avec la pince, laissant à nu la séreuse dépolie, parsemée de grandes ecchymoses d'un rouge noirâtre.

Un peu de sérosité claire dans la cavité péricardique; le cœur ne présente qu'un peu de ramollissement et de friabilité de la substance musculaire.

Rien à noter à l'appareil pulmonaire.

La rate mesure 15 8-4; le parenchyme mou, rouge foncé, fait saillie sur la surface de coupe.

Les reins sont tuméfiés, leur parenchyme imbibé de sucs et parsemé de nombreuses petites ecchymoses.

La cavité stomacale est notablement dilatée; l'organe contient une assez grande quantité de matières liquides rougeâtres. La muqueuse est d'une teinte ardoisée; elle est épaissie, un peu molle, présentant de nombreuses élevures; par places, on trouve des ulcérations irrégulièrement arrondies, dont le diamètre varie de quelques millimètres à 2 centimètres environ; leurs bords sont peu saillants, légèrement ecchymotiques, le fond est grisâtre, mou, non végétant.

La muqueuse de l'intestin grêle est également altérée : elle est tuméfiée, molle, recouverte de dépôts assez épais, jaunâtres, fermes, s'enlevant avec difficulté; il existe, de plus, un grand nombre de petits ulcères dont l'aspect rappelle celui des lésions du même genre notées

dans l'estomac. Ces ulcères ne sont pas spécialement localisés aux plaques de Peyer; leur répartition est absolument irrégulière.

Rien à noter à la muqueuse du gros intestin.

Il existe une tuméfaction assez considérable des ganglions mésentériques.

Il n'existe pas de lésions de l'appendice vermiculaire, ni des organes génitaux, ni de la vessie.

Le foie présente les signes de la tuméfaction trouble.

On prépare des cultures du pus péritonéal, de la rate et du cœur.

Les plaques de gélatine ensemencées avec le pus du péritoine ont fourni une seule espèce microbienne, et, encore une fois, il s'agit bien du *bacterium coli commune* d'Escherich, bien caractérisé sur tous les milieux, notamment par son développement en bouillon phéniqué à 42 degrés.

La rate a montré quelques colonies de même nature, le sang du cœur également.

Nous nous étions demandé, au cours de l'autopsie, s'il ne pouvait s'agir ici de fièvre typhoïde, compliquée d'inflammation du péritoine. Les renseignements cliniques étaient ceux d'une maladie infectieuse, mais à signes peu conformes au type classique de la dothiénentérie. L'examen cadavérique nous mettait en présence d'une inflammation très accentuée de l'intestin, avec ulcères multiples, tuméfaction des ganglions et de la rate. Mais la localisation des lésions ulcéreuses n'était pas celle que l'on observe habituellement dans le typhus abdominal. Quel était le microbe en jeu? S'agissait-il d'une affection due au bacille typhogène, mais à signes anatomiques un peu différents des lésions habituelles? Les cultures de la rate ne nous ont pas fourni le bacille de Gaffky, mais la bactérie d'Escherich : les ensemencements sur pommes de terre, sur gélatine à l'eau de malt, notamment, rapprochaient le microbe découvert bien plus du coli commune type, que du microbe de Gaffky. Dès lors, nous nous trouvions en présence de deux hypothèses : ou bien le bacille typhique de Gaffky était bien la cause de l'affection intestinale, et, par infection mixte, le coli commune était venu se greffer secondairement sur le péritoine, et avait provoqué l'inflammation de la séreuse; ou bien,

il s'agissait d'une infection due exclusivement au bacille d'Escherich. Nous penchons bien plus pour cette seconde manière de voir, d'autant plus que c'est le microbe vulgaire de l'intestin qui se trouvait dans le parenchyme splénique. Ces considérations amènent tout naturellement à la discussion de la spécificité du micro-organisme de Gaffky. Celle-ci paraît passablement ébranlée aujourd'hui : on sait que Rodet et Roux[1] affirment que ce microbe n'est qu'une variété du coli commune; Bard[2] aurait trouvé que la bactérie d'Escherich fournit souvent les caractères de culture du bacille de Gaffky, quand le terrain organique est modifié par certaines fièvres (rougeole, scarlatine, etc.). Babes[3], qui a fait l'étude bactériologique d'un très grand nombre de cas typiques de fièvre typhoïde, n'a pas trouvé régulièrement le bacille de Gaffky avec tous les caractères classiques qui lui sont assignés: au contraire, on observe souvent, et à l'exclusion de tout autre microbe, des cultures qu'on peut tout aussi bien rattacher au bacillus coli communis qu'au bacillus typhosus des auteurs. Si l'on songe à la multiplicité, déjà bien mise en lumière par divers observateurs, des caractères morphologiques, biologiques et surtout pathogéniques du coli commune qui produit, tantôt des péritonites, tantôt des abcès sous-cutanés, tantôt la suppuration des voies biliaires, tantôt des infections comme le choléra nostras, on est, semble-t-il, bien en droit de se demander si le bacille de Gaffky est aussi spécifique qu'on l'admettait jusqu'en ces derniers temps, et si l'opinion de Rodet et G. Roux n'est pas parfaitement soutenable. Macé[4], dans la dernière édition de son Traité de bactériologie, ne semble pas vouloir admettre cette thèse, mais nous avouons que les raisons invoquées par cet auteur ne nous ont pas convaincu.

L'observation suivante soulève absolument les mêmes points d'interrogation que le cas dont nous venons de parler.

1. Rodet et G. Roux, *Sur les relations du bacillus coli communis avec le bacille d'Eberth* (*Soc. de biologie*, 21 février 1890).
2. Bard. *Gaz. hebdom. de médec.*, 1891.
3. Babes, *Ueber Variabilität und Varietäten des Typhus bacillus* (*Zeitschr. für Hygiene*, 1890).
4. Macé, *Traité pratique de bactériologie*. Paris. 1891, p. 435.

OBSERVATION V. — Enfant sexe féminin, 8 ans. — *Fièvre typhoïde ancienne. — Ulcères perforants du côlon ascendant. — Péritonite circonscrite suppurée. — Pleurésie, pneumonie et abcès pulmonaire à droite. — Thrombose suppurée de la veine iliaque primitive gauche.*

Autopsie faite vingt-quatre heures après la mort. Le corps est bien conservé, pas de signes extérieurs de putréfaction; téguments très pâles.

Rien au péricarde ni au cœur. Poumon gauche : œdème de la base. Le poumon droit, par sa face inférieure, adhère au diaphragme. Le lobe inférieur est à l'état d'hépatisation gris jaunâtre, et, en un point, on trouve un véritable abcès pulmonaire du volume d'une petite pomme, situé immédiatement sous la plèvre. Le pus est d'une coloration gris jaunâtre, de consistance épaisse; le foyer suppuré est mal limité vis-à-vis du parenchyme pulmonaire. Ces lésions inflammatoires sont en contact immédiat avec les adhérences diaphragmatiques. L'examen de la cavité abdominale montre, sous le diaphragme, du côté droit, en arrière du foie, s'étendant en bas dans la région du côlon ascendant, une vaste collection purulente, à pus grisâtre, d'odeur fécaloïde : les parois de cette poche sont formées, en haut, par le diaphragme, très épaissi et en continuité avec la base enflammée du poumon droit; en arrière, par la paroi abdominale et le rein droit; en avant, par le côlon ascendant. L'ouverture de celui-ci fournit l'explication de l'origine de ce foyer : on y distingue trois ulcérations profondes de plusieurs centimètres de diamètre, dont l'une atteint la séreuse et est en contact immédiat avec le pus péritonéal. Les follicules solitaires voisins sont tuméfiés et présentent, à leur centre, un petit point noir. Dans l'intestin grêle, les plaques de Peyer sont tuméfiées, d'aspect gaufré, avec pigmentation noire, notamment en amont de la valvule iléo-cæcale.

La rate est un peu tuméfiée, molle, rouge foncé. Le rein gauche est très petit : son parenchyme présente de nombreux foyers de ramollissement en îlots mal délimités, d'un jaune ocreux. Le rein droit, plus volumineux, ne présente pas ces lésions.

Dans la veine iliaque primitive gauche, existe un thrombus volumineux, s'étendant sur une longueur de plusieurs centimètres, épais de 5 à 6 millimètres, formé par une substance gris rougeâtre en voie de suppuration.

Nous avons fait des cultures en prélevant une anse de platine de matière au sein de chacun des foyers abcédés; malheureusement, ces cultures ont été perdues involontairement; nous avons seulement sauvé les plaques ensemencées avec le thrombus iliaque, et les résultats parlent déjà suffisamment

pour notre thèse. La plaque originale a donné environ deux cents colonies, en très grand nombre étalées à la surface, minces, sinueuses sur les bords, translucides, montrant au microscope l'aspect bien connu d'une mer de glace; les autres profondes, en petits disques arrondis, jaunes verdâtres. Cultivées sur les différents milieux usuels, ces colonies ont fourni des caractères les rapprochant, tantôt du bacterium coli type, tantôt du bacille de Gaffky. Ainsi, sur lait, sur pomme de terre, le microbe rappelait le coli commune, mais à développement moins rapide; en bouillon phéniqué, il s'est comporté plutôt comme le bacillus typhosus; le bouillon ordinaire, à 37°, ensemencé par ce microbe, a donné très légèrement la réaction de l'indol. Un centimètre cube de ce bouillon, inoculé sous la peau d'un lapin, a produit, après six jours, un abcès volumineux, dans lequel on a retrouvé, par la culture, le bacille injecté.

Nous nous trouvons donc ici, encore une fois, en présence d'un cas embarrassant : il s'agit d'une affection intestinale, de nature typhique évidemment (les renseignements cliniques que l'on nous a fournis en font d'ailleurs foi). Cette affection n'a pas suivi la marche régulière vers la guérison ; des ulcères du gros intestin ne se sont pas réparés ; au contraire, ils ont pris un développement inusité, et l'un d'eux a atteint le péritoine, provoquant la formation d'une collection purulente remontant jusqu'au diaphragme, et atteignant par celui-ci le poumon. De plus, une thrombose suppurée a apparu dans la veine iliaque; d'autres signes d'infection généralisée se sont encore manifestés du côté de l'appareil rénal. Dans le thrombus (seule lésion étudiée bactériologiquement) on a trouvé un microbe tenant à la fois du bacterium coli commune et du bacillus typhosus classique. Faut-il, pour expliquer ce cas, invoquer une infection mixte par le coli commune ayant pénétré secondairement par l'ulcère colique dû au bacille de Gaffky, ou bien plutôt n'est-ce pas le même micro-organisme qui a causé à la fois toutes les lésions observées, y compris les altérations intestinales, et cet agent ne serait-il que le bacillus coli communis transformé par certaines conditions indéterminées de milieu et de vitalité?

OBSERVATION VI. — Homme, 50 ans environ. — *Calcul stercoral et corps étrangers de l'appendice vermiculaire. — Appendicite. — Péritonite fibrino-purulente généralisée. — Hypertrophie et ramollissement de la rate.*

Autopsie trente heures après la mort. Le corps est celui d'un homme robuste, en bon état de nutrition. Les anses intestinales sont agglutinées par des dépôts fibrino-purulents très étendus; par places, petites collections purulentes d'un jaune grisâtre. Au niveau du cæcum, on constate que la séreuse péritonéale est beaucoup plus injectée et plus ecchymosée que dans le restant de son étendue: là, les exsudats sont également plus abondants. L'appendice vermiculaire contenait un calcul stercoral et de petits corps étrangers; c'est de là qu'est partie l'inflammation péritonéale.

La rate mesure 17-10-6, coloration rouge brique, très molle. L'intestin contient une assez grande quantité de matières molles, à odeur infecte. La muqueuse ne présente d'autre altération que son inflammation localisée à l'appendice vermiculaire.

Il n'existe rien de bien intéressant à signaler dans les autres organes. On n'a pas trouvé d'autre cause de péritonite que l'appendicite.

Des cultures du pus péritonitique et du sang du cœur ont été faites au cours de l'autopsie. C'est le *bacterium coli commune* qui s'est développé dans les ensemencements, tant de l'exsudat du péritoine que du sang du cœur, à l'exclusion de tout autre microbe. Ici encore, le microbe pathogène avait envahi la circulation générale.

OBSERVATION VII. — Homme, 63 ans. — *Opération de la résection de la vésicule biliaire pour calculs, mais sans inflammation des voies biliaires. — Surcharge graisseuse du cœur. — Péritonite fibrineuse localisée. — Mort cinquante heures après l'opération.*

Autopsie dix-huit heures après la mort. Le corps est dans un très bon état de conservation. Comme lésions, on n'a guère trouvé qu'un dépôt de fins exsudats fibrineux à la face inférieure du foie, sur le péritoine, au voisinage du moignon de la vésicule amputée. La cavité abdominale contenait quelques cuillerées d'un liquide trouble rougeâtre. La séreuse péritonéale apparaissait fortement hyperémiée; ballonnement intestinal.

On a fait des cultures de l'exsudat et du liquide du péritoine. Ces cultures ont montré qu'il s'agissait, dans ce cas, d'une infection par le *streptococcus pyogenes*. Le malade a été emporté rapidement, malgré le peu d'importance des lésions, vraisemblablement à cause de l'état très mauvais de son appareil cardiaque.

Le résultat de ces recherches bactériologiques, effectuées sur un certain nombre de cas de péritonites, indique que le *bacterium coli commune* joue, dans la pathologie humaine, un rôle bien plus considérable qu'on ne l'avait pensé, et qu'il est, notamment, un des agents les plus habituels de la péritonite d'origine intestinale. Il serait téméraire d'avancer que toutes les inflammations de la séreuse péritonéale, ayant leur point de départ dans le tube digestif, sont dues exclusivement à ce microbe. A. Fränkel signale, notamment, le streptocoque pyogène dans deux cas de péritonite fibrineuse consécutifs à des ulcérations tuberculeuses de l'intestin; Dupré a vu le même microbe produire des lésions analogues à la suite de sa pénétration par les voies biliaires, qui ne sont qu'une dépendance du canal intestinal. Mais il n'en est pas moins vrai que le bacille d'Escherich apparaît *comme l'agent le plus habituel* des péritonites de cette origine; nous même n'avons trouvé que ce micro-organisme, à l'exclusion de tout autre agent pathogène connu; A. Fränkel [1], sur dix cas d'inflammation péritonitique ayant leur origine dans l'intestin, a trouvé huit fois le bacterium coli, et presque toujours à l'état de culture pure; Laruelle [2] cite deux cas observés chez la femme, à la suite de perforation intestinale, avec présence exclusive du bacille commun de l'intestin au sein des lésions. On comprend d'ailleurs *a priori* que le bacille d'Escherich se retrouve le plus habituellement comme agent pathogène dans les péritonites de cause intestinale : ce microbe est l'hôte habituel du tube digestif, tandis que les staphylocoques, streptocoques et pneumocoques ne s'y rencontrent guère normalement : il faut des

1. *Ueber peritoneale Infection* (*Wiener klin. Wochenschr.*, 1895, nos 13 à 15).
2. *Loco citato.*

circonstances spéciales pour que ces micro-parasites arrivent dans l'intestin.

Une objection, qui vient tout naturellement à l'esprit, en présence de ces résultats, est la suivante : le bacterium coli ne serait-il pas un microbe banal ayant pénétré secondairement dans les exsudats péritonéaux provoqués par d'autres influences? Cette objection tombe devant les faits suivants. Si la présence de ce microbe de l'intestin au sein des produits inflammatoires du péritoine devait être mise sur le compte d'un envahissement postérieur à la production de la lésion, on ne comprendrait guère pour quelle raison, dans les cas où la péritonite est due à d'autres microbes que le bacille d'Escherich (les péritonites puerpérales, par exemple), on trouve presque toujours l'agent parasitaire, tel que le streptocoque pyogène, le diplococcus pneumoniæ, à l'état de véritable culture pure. Fränkel, au sein d'exsudats péritonéaux, rencontrés dans des autopsies faites en été, et un grand nombre d'heures après la mort, exsudats provoqués par des pyocoques, n'a pas vu de bacilles venus de l'intestin[1]. Cependant, si la présence du bacterium coli dans les produits péritonitiques devait être mise sur le compte de phénomènes cadavériques par exemple, comment expliquer son absence dans ces vastes péritonites puerpérales où les tuniques intestinales sont si gravement altérées et où les lésions devraient favoriser singulièrement le passage des microbes intestinaux?

Mais ce qui plaide encore davantage pour la réalité de l'action pathogène du bacillus coli communis sur le péritoine, ce sont les nombreuses expériences réalisées par Laruelle, Fränkel, etc. Les résultats positifs qu'ils ont obtenus sont tellement probants que nous n'avons même pas cru devoir répéter leurs expériences avec les microbes de nos cultures. La ruelle a injecté le bacterium coli dans la cavité abdominale d'un très grand nombre d'animaux : il a obtenu des lésions péritonitiques nettes, à la condition, il est vrai, de faire coïncider l'introduction des microbes avec l'injection d'un liquide destiné

1. Comparez avec notre observation VII.
2. *Loco citato.*

à préparer le terrain, la bile ou le liquide intestinal stérilisés. Fränkel[1] a obtenu des résultats plus positifs encore. D'après ses recherches, l'inoculation du bacillus coli communis, dans la cavité péritonéale, produit des effets très prononcés, même sans qu'il soit besoin d'introduire en même temps de la bile ou des matières intestinales stérilisées : tantôt les animaux succombent rapidement à une infection généralisée, avec lésions locales minimes; tantôt la mort arrive moins vite, mais il se produit une péritonite diffuse fibrino-purulente; d'autres fois, et c'est la forme la plus rare, on obtient une affection chronique caractérisée par la présence de petits abcès enkystés dans la cavité de l'abdomen, et dont la culture fait retrouver le microbe injecté. Charrin et Roger[2] citent aussi des expériences qui leur ont démontré que l'injection du bacterium coli, pris dans un abcès du foie, reproduisait la péritonite chez les animaux : ces auteurs ne parlent pas d'inoculation préalable de liquide irritant[3].

Il n'y a donc pas de doute sur la réalité de l'action inflammatoire du bacille d'Escherich sur la séreuse péritonéale : ces effets si graves, le microbe peut les produire, on l'a vu par nos observations, même en l'absence de toute solution de continuité des tuniques digestives. Il faut évidemment des modifications de la paroi intestinale pour permettre le passage des micro-organismes jusqu'au péritoine : il n'est pas nécessaire, semble-t-il, que ces altérations soient bien considérables, car Bönnecken[4] a montré, par l'étude bactériologique du liquide du sac herniaire, en cas d'étranglement, que déjà le bacille vulgaire de l'intestin se trouvait en grande abondance dans ce liquide avant l'apparition des altérations des tuniques intestinales : une forte stase veineuse, une infiltration séreuse des tissus suffiraient pour rendre la paroi perméable aux microbes. Il ne sera donc pas nécessaire de constater des lésions

1. Frænkel, *loco citato*.
2. Charrin et Roger, *Soc. de biologie*, 21 février 1891.
3. Il serait important de savoir si Fränkel, Charrin et Roger n'ont pas mélangé leurs microbes à de l'eau distillée stérilisée au lieu d'eau salée. Laruelle croit, avec beaucoup de raison, que l'eau distillée peut être assimilée à la bile, au contenu intestinal, au point de vue de son action sur le péritoine.
4. Bönnecken, *Ueber Bakterien des Bruchwassers eingeklemmter Hernien und Beziehung zur peritonalen Sepsis* (*Virchow's Archiv.*, Bd 120).

bien graves des parois de l'intestin pour expliquer la présence du bacille d'Escherich dans les exsudats de la péritonite. Mais celle-ci trouvera naturellement d'autant plus de circonstances favorables à son développement qu'il existera des altérations plus prononcées de l'intestin : la typhlite, les invaginations intestinales, les ulcérations de la muqueuse, les hernies étranglées, et même la simple coprostase réalisent autant de conditions qui permettront, plus ou moins suivant leur gravité, aux bacilles de franchir la barrière intestinale. Fränkel croit même que beaucoup de cas de mort à la suite d'opérations pratiquées sur des hernies étranglées tout à fait récentes, et imputés le plus souvent à des phénomènes de shok, sont dus à la présence du bacterium coli commune dans le sac herniaire : dans ces cas, il se produirait une infection mortelle rapide par résorption des substances toxiques fabriquées par le microbe. Fränkel se base, pour avancer cette opinion, sur les résultats d'expériences faites par lui et dans lesquelles il a vu, après introduction de petites quantités de cultures du bacterium coli dans la cavité péritonéale des animaux, la mort survenir en quelques heures, sans lésions reconnaissables.

Une dernière question qui se pose est celle-ci : Est-il possible, dès à présent, d'utiliser les résultats bactériologiques de la péritonite humaine pour déterminer l'origine de l'infection ? Les cas observés par nous-même, ceux de Laruelle et Fränkel, montrent, en tout cas, que très fréquemment c'est le bacille commun de l'intestin qui provoque l'inflammation du péritoine d'origine intestinale, même en l'absence de perforation des tuniques. Ces péritonites sont celles qui succèdent à des ulcérations, à des étranglements herniaires, des invaginations, des sténoses, etc. En fait, les pyocoques s'observent exceptionnellement dans les péritonites de cette nature. Ces microbes se greffent sur la séreuse péritonéale dans des infections d'un tout autre genre. Ainsi, et la thèse de Widal l'a bien démontré, la péritonite puerpérale est causée par le streptocoque pyogène : le fait s'explique d'ailleurs, ce microbe étant un des hôtes habituels des voies génitales chez la femme et le bacterium coli commune ne se trouvant pas ni dans le vagin ni dans la matrice. Les streptocoques et staphylocoques

sont encore les agents inflammatoires que l'on décèle dans les péritonites consécutives à des ponctions, à des opérations sur la cavité abdominale (voir notre observation VII) ; dans un cas de péritonite fibrineuse commençante, au cours d'une pyémie généralisée, Fränkel a trouvé des staphylocoques. Enfin, le *diplococcus pneumoniæ* n'est pas étranger à certaines inflammations, même primitives, du péritoine : Weichselbaum[1] a bien mis en lumière cette cause de péritonite. Mais il faut remarquer que ces faits sont de véritables raretés (un cas sur trente et une péritonites étudiées par Fränkel), et qu'il s'agit dans ces cas de péritonites à caractère fibrineux.

En résumé, la clinique peut, dès maintenant, tirer d'utiles indications, par les données bactériologiques, sur l'origine des péritonites : la présence du *bacterium coli commune*, au sein des exsudats, devra toujours faire rechercher la cause et l'origine des lésions dans le tube digestif. Ces constatations n'ont d'ailleurs pas qu'un intérêt purement clinique : elles sont susceptibles de trouver des applications très importantes, même en médecine légale. L'expert-médecin, dans des affaires d'avortement supposé, se trouve parfois en présence de péritonites sans qu'il constate la moindre lésion inflammatoire du côté des organes génitaux ou de leurs annexes ; si la péritonite est bien de nature puerpérale, on a beaucoup de chances de retrouver le streptocoque pyogène qui en est la cause ordinaire. Mais la présence d'une péritonite chez une femme qui a eu, il y a plus ou moins longtemps, une fausse couche, peut être accidentelle ; elle peut provenir d'une infection intestinale par exemple ; dans ces cas, c'est, neuf fois sur dix au moins, le *bacterium coli commune* que les cultures feront déceler dans les lésions observées. Inutile d'insister sur le parti précieux que l'expert pourrait tirer de ces données bactériologiques, judicieusement utilisées.

Liège, 15 juillet 1891.

1. WEICHSELBAUM, *Der Diplococcus pneumoniæ als Ursache der primären acuten Peritonitis* (*Centralbl. für Bakteriologie*, Bd V, nº 2).

II

THROMBOSES DES BRANCHES DE L'ARTÈRE MÉSENTÉRIQUE SUPÉRIEURE ET INFARCTUS DE L'INTESTIN GRÊLE

PAR MM.

C. FIRKET et **E. MALVOZ**

Professeur — Assistant à l'Université de Liège.

Pour des raisons mal connues encore, mais très heureusement pour la protection d'un organe aussi essentiel à l'intégrité des fonctions que l'intestin, l'artère mésentérique n'est que bien rarement atteinte par des processus dégénératifs graves allant jusqu'à l'oblitération vasculaire complète de l'une ou l'autre de ses branches; les embolies de ces vaisseaux sont également de véritables raretés que, pour notre part, nous n'avons jamais observées. On trouvera dans des articles de Kaufmann [1], Altmann [2] et Grawitz [3] les renseignements bibliographiques concernant l'étude de ces faits anatomo-pathologiques. Tous les auteurs insistent d'ailleurs sur leur extrême rareté. C'est la raison qui nous a décidés à publier l'observation suivante, recueillie dans le service d'autopsies de l'Université de Liège.

C'est à l'autopsie d'une femme d'environ 60 ans, ap-

1. Kaufmann, *Ueber den Verschluss der Arteria mesaraïca superior durch Embolie. Virchow's Archiv.*, Bd 116, p. 353.
2. Altmann, *Ein Fall ausgedehnter hämorr. Infarcirung der Darmes durch thromboembolische Prozesse in der Art. mesaraïca. Id.*, 1er juli 1889, p. 206.
3. Grawitz, *Fall von Embolie von Arteria mesaraïca superior. Id.*, Bd 110, p. 434.

portée mourante à l'hôpital, que nous avons trouvé les lésions intéressantes dont nous transcrivons la description d'après le protocole. On ne put obtenir, ni de cette personne ni des siens, le moindre renseignement utile sur la marche de sa maladie.

Les vaisseaux de la base du cerveau présentent des altérations athéromateuses étendues et considérables. Le parenchyme cérébral est mou; les circonvolutions sont minces, un peu atrophiées; dans le centre semi-ovale droit existent plusieurs foyers de ramollissement blanc, dont le plus grand atteint plusieurs centimètres de diamètre.

Suffusions sanguines au membre inférieur droit, ainsi qu'à la partie latérale et postérieure du côté droit du thorax. La rigidité cadavérique persiste encore dans les membres. L'abdomen n'est guère tuméfié, les parois sont flasques.

Les anses intestinales sont soudées par des adhérences péritonitiques récentes, spécialement à gauche de la ligne médiane; en écartant avec précaution certaines de ces anses, on ouvre une petite collection de liquide jaune trouble, d'odeur fécaloïde, fortement coloré par la bile; dans d'autres points, on trouve deux autres collections, l'une semblable à la première, l'autre mélangée de pus. L'injection vasculaire des dépôts péritonitiques est surtout accusée sur les anses intestinales en rapport avec ces collections, sans que l'on constate ni volvulus, ni étranglement par des brides, ni invagination, ni tumeur.

Les cavités pleurales et péricardique contiennent un peu de liquide trouble séro-purulent.

Le cœur est volumineux, rempli de coagulations fibrineuses. Un thrombus très étendu, ramolli à son centre, occupe l'auricule gauche. Le grand lambeau de la valvule mitrale est légèrement épaissi au niveau de son bord libre, le petit lambeau est rétracté. L'anneau fibreux limitant l'orifice auriculo-ventriculaire est complètement calcifié, formant un bourrelet épais d'un centimètre environ, occupant les deux tiers du pourtour de l'orifice. Les valvules aortiques sont suffisantes, bien que légèrement épaissies : elles présentent çà et là de petits nodules calcaires.

L'aorte montre des foyers d'athéromasie, dont l'un s'est ulcéré du côté de la lumière du vaisseau et laisse apparaître à sa surface une masse jaunâtre, mélangée de paillettes de cholestérine.

Le muscle cardiaque est pâle, flasque.

Le poumon gauche est petit, atélectasique par places; léger emphysème du sommet. Il existe une thrombose très accusée de l'une des branches principales de l'artère pulmonaire. Du côté droit, le poumon, emphysémateux au sommet, présente de l'œdème de la base.

La rate mesure 12-8-3 : la capsule est légèrement épaissie, la pulpe

assez molle, saillante sur la coupe; il existe une petite rate accessoire.

Les reins accusent une légère atrophie de la substance corticale, surtout prononcée du côté droit; il existe, des deux côtés, des dépressions superficielles paraissant correspondre à d'anciens infarctus.

L'estomac montre, à la face postérieure du grand cul-de-sac, un certain nombre d'érosions superficielles ; à la partie moyenne de cette région, près de la petite courbure, existent en plusieurs points des traces de rétractions cicatricielles et, de plus, une ulcération profonde dont le fond, coloré par la bile, est surélevé par une induration des tuniques. D'autres petits ulcères superficiels s'observent au voisinage du pylore. Sur la face antérieure de l'estomac, au niveau du petit cul-de-sac, on note deux petits épaississements lenticulaires ayant environ 1 centimètre de diamètre, sans ulcération correspondante.

Après ouverture de l'intestin, on constate que les lésions observées à l'examen du péritoine correspondent à des foyers inflammatoires développés autour de bandes de nécrose intestinale : il existe quatre foyers principaux de mortification, le plus petit s'étend en un anneau large de 4 à 5 centimètres, comprenant tout le pourtour intestinal, les plus grands ont une longueur de 15 à 20 centimètres. Les tuniques intestinales nécrosées tranchent nettement par leur coloration brunâtre sur les parois saines, d'un blanc rosé, du tube digestif; il n'existe pas d'ulcérations de la muqueuse au niveau des parties mortifiées : les tissus sont frappés de nécrose, tout en ayant conservé leur configuration habituelle; le mésentère en rapport avec les parties mortifiées de l'intestin est également en voie de nécrose. En examinant les branches de l'artère mésentérique, on trouve, en deux points, des masses thrombotiques adhérentes à la paroi, très volumineuses, en rapport avec des lésions athéromasiques prononcées des tuniques vasculaires.

L'aorte descendante présente également des masses athéromateuses, avec thrombus adhérents faisant saillie dans le vaisseau.

Les ganglions mésentériques sont légèrement tuméfiés.

Le foie est petit, sans lésion en foyer; sillons respiratoires à la surface.

Diagnostic anatomique : *athéromasie artérielle généralisée; calcification de l'anneau auriculo-ventriculaire gauche; ramollissement blanc du cerveau; thrombus de l'auricule gauche; thrombus de l'artère mésentérique; infarctus de l'intestin grêle; péritonite.*

Les foyers de nécrose intestinale observés chez cette personne sont évidemment dus à l'oblitération des branches de l'artère mésentérique par des thrombus développés au niveau d'altérations de la paroi vasculaire : ce sont de véritables infarctus intestinaux qui ont été le résultat de ces oblitérations des vaisseaux. Tout autour de ces anneaux mortifiés de

l'intestin, se sont développées des lésions inflammatoires du péritoine, et même de véritables collections purulentes : la péritonite s'est bientôt généralisée, et a emporté la malade.

Les cultures[1] de l'exsudat du péritoine ont montré que l'agent pathogène en cause était ici, comme dans la grande majorité des péritonites d'origine intestinale, le *bacterium coli commune*. Ce microbe, hôte habituel du tube digestif, a franchi les barrières intestinales à travers les tuniques nécrosées par l'infarctus : de nombreuses coupes, pratiquées en ces points, et traitées par la méthode de Weigert, nous ont fait retrouver de petits bacilles, ayant l'aspect et les dimensions du bacille vulgaire de l'intestin, disséminés un peu partout et sans ordre dans les tissus mortifiés, depuis la muqueuse jusqu'au péritoine. Quant à l'aspect histologique de l'intestin au niveau des parties mortes, les coupes, traitées au carmin, montraient que la plupart des noyaux n'étaient plus colorables : les villosités et les glandes étaient devenues méconnaissables ; à leur niveau on ne retrouvait qu'un très grand nombre de petites cellules rondes appliquées en une couche continue à la surface de la tunique musculeuse.

Ajoutons que les lésions d'athéromasie de l'artère mésentérique, lésions qui ont été le point de départ de la production des thrombus, ne sont, dans cette observation, qu'une localisation spéciale, et fort rare, de processus dégénératifs déjà très avancés chez cette malade et très répandus en diverses parties du corps : les lésions de l'aorte, du cœur, du cerveau, des reins, etc., sont toutes le résultat de l'artério-sclérose à laquelle cette femme a succombé par les accidents intestinaux et péritonitiques qu'elle a indirectement provoqués.

1. L'étude bactériologique de ce cas se trouve publiée dans ce numéro des *Archives* : E. Malvoz, *le Bacterium coli commune comme agent habituel des péritonites d'origine intestinale.*

III

OBSERVATIONS SUR LA MORVE

DIAGNOSTIC DE LA MORVE. — PASSAGE DE SON BACILLE PAR LA PEAU ET LES MUQUEUSES INTACTES. — BACILLES PSEUDO-MORVEUX. — CINQ CAS DE MORVE CHEZ L'HOMME. — LES ASSOCIATIONS BACTÉRIENNES DE LA MORVE. — SUBSTANCES CHIMIQUES PRODUITES PAR LE BACILLE DE LA MORVE.

Par M. V. **BABES**

(TRAVAIL DE L'INSTITUT DE PATHOLOGIE ET DE BACTÉRIOLOGIE DE BUCAREST)

Comme la morve est très commune en Roumanie, et comme on envoie souvent à notre institut les sécrétions et les glandes suspectes, afin de déterminer la nature de l'affection, nous nous sommes livré à des recherches approfondies sur la morphologie et la biologie des microbes de la morve, de même que sur les moyens propres à prévenir et à diagnostiquer cette maladie. Voici quelques-uns des résultats de ces recherches :

La morphologie du bacille. — J'avais décrit le bacille de la morve en janvier 1881, dans un journal médical hongrois (*Orvosi hetilap*). Je l'avais trouvé chez l'homme dans les ulcérations et dans les abcès, surtout dans les tissus en voie de destruction des muqueuses et de la moelle des os. Ma description a été confirmée par les auteurs auxquels nous devons les connaissances actuelles sur l'étiologie de cette maladie.

Selon mes nombreuses mensurations[1], les bacilles assez élancés et un peu effilés, très droits ou un peu courbes, ont une largeur de 0μ,2-0μ,3, rarement ils atteignent une largeur de 0μ,4. Nous n'avons jamais vu des bacilles de 0μ,5 de

diamètre, comme ceux décrits par certains auteurs. Voici nos mesurations faites huit jours après l'ensemencement sur pomme de terre, dans dix cas de morve du cheval et dans quatre cas de morve chez l'homme :

Cas I : 0,2-0,3, 0,2-0,3, 0,2-0,3. — Cas II : 0,2-0,3, 0,2-0,3, 0,3-0,4, 0,3-0,4, 0,3-0,4, 0,2-0,3. — Cas III : 0,2-0,3, 0,3-0,4. — Cas IV : 0,2-0,3, 0,3. — Cas V : 0,3, 0,3. — Cas VI : 0,3-0,4, 0,3-0,4, 0,3, 0,3, 0,3-0,4, 0,3, 0,4 (variété de morve?). — Cas VII· 0,2-0,3, 0,3, 0,2-0,3, 0,3. — Cas VIII : 0,3, 0,3, 0,3. — Cas IX : 0,3, 0,3, 0,2-0,3, 0,3, 0,2-0,3, 0,2-0,3. — Cas X : 0,2, 0,1 (n'est pas la morve). — Cas XI : 0,3, 0,3, 0,3. — Cas XII : 0,3, 0,3-0,4, 0,3. — Cas I chez l'homme : 0,3. — Cas II : 0,3, 0,2-0,3. — Cas III : 0,2, 0,2-0,3, 0,1, 0,2. — Cas IV : 0,2, 0,4.

Ce microbe présente presque toujours des parties pâles et d'autres plus foncées, tantôt ovoïdes, tantôt mal limitées dans son intérieur. L'extrémité du bacille est tantôt pâle, tantôt plus colorée, et dans ce dernier cas un peu tuméfiée. Souvent on trouve des diplo-bactéries un peu plus grosses auprès des bacilles et des filaments.

Les microbes sont décidément entourés d'une zone claire assez large et par laquelle les individus sont séparés. Les microbes ressemblent comme groupement dans les cultures aux bacilles de la fièvre typhoïde ; ils sont disposés, comme ces derniers, parallèlement, mais il y a une distance plus grande entre les individus que chez le bacille de la fièvre typhoïde, les derniers bacilles sont d'ailleurs plus grands (0μ,4 environ). Le bacille de la morve se colore assez bien dans ces cultures fraîches avec la plupart des couleurs d'aniline, mais pas par la méthode de Gram. Dans les vieilles cultures on trouve souvent seulement des grains colorés, disposés en petits chapelets.

Ce sont les parties chromatiques des bacilles qui d'ailleurs se colorent souvent d'une manière différente du reste du bacille. Les parties chromatiques plus grandes et bien limitées, surtout aux extrémités des bacilles, prennent avec le bleu de méthylène de Löffler une couleur violacée. Si on colore les bacilles qui contiennent des grains avec le rouge d'Ehrlich, et ensuite par le bleu de méthylène, pour voir si le

bacille de la morve ne forme pas des spores, on voit souvent en effet ces grains ovoïdes colorés en violet rougeâtre, ce qui avait tenté certains auteurs (Baumgarten, par exemple) de les regarder comme des spores. Ces grains même après une coloration de procédé d'Ehrlich, résistent un peu mieux à la décoloration que le reste du bacille. Seulement, comme j'avais montré que la plupart des bacilles, même les moins résistants, présentent de tels grains qui ne possèdent pas la résistance des vraies spores et qui probablement ne sont pas de simples formes d'involution, mais auxquels j'attribue un certain rôle (celui de la partie chromatique des noyaux), dans la multiplication des bacilles, je suis peu disposé à les regarder comme des vraies spores.

La coloration des bacilles de la morve dans les cultures fraîches sur pomme de terre peut nous donner des renseignements utiles pour le diagnostic de la maladie. Si on colore une préparation desséchée avec le violet de méthyle B, les bacilles se colorent dans quelques minutes, mais d'une manière très inégale et assez faible, la plupart des bacilles qu'on peut confondre avec les bacilles de la morve se colorent d'une manière plus forte. Je désigne la colorabilité des microbes par ce procédé avec les chiffres 1, 2, 3 et 4, le bacille de la morve correspond au chiffre 2-3, tandis que, par exemple, celui de la fièvre typhoïde est 3, et celui des bacilles fins saprogènes ou les streptococci qu'on rencontre souvent dans l'organisme des morveux est de 4.

La culture du bacille de la morve. — Le résultat des essais de culture dans les différents cas de morve est tellement différent, qu'on est porté à croire que la morve est produite dans des cas différents pour différentes variétés de bacilles. Ainsi, ordinairement, les colonies apparaissent lentement et deviennent caractéristiques sur pomme de terre seulement huit ou dix jours après l'ensemencement. Ordinairement, il est nécessaire de faire quatre à six dilutions sur les blocs obliques de pomme de terre tenus dans les éprouvettes stérilisées, et sur la gélose ou le sérum de bœuf, pour que les colonies se développent isolément. Aussi faut-il compter sur

le grand nombre de microbes, qui s'associent ordinairement au microbe de la morve et qui se développent d'une manière plus abondante que ceux de la morve. On peut cependant observer que les autres microbes cessent après quelques jours de se développer, et de petites colonies, brunes comme le chocolat ou le café au lait, commencent à s'étaler en supprimant souvent les autres colonies, de sorte que souvent la surface qui était au commencement couverte de toutes espèces de colonies, présente après quinze jours l'aspect uniforme et brun des colonies du bacille morveux, et en ensemençant, et en isolant partant d'ici, d'autres substances, on peut souvent constater que les colonies étrangères ont été en effet supprimées.

Dans d'autres cas plus purs, on voit apparaître des gouttes abondantes qui présentent déjà, peu de jours après l'ensemencement, la couleur brune et l'aspect luisant des bacilles spécifiques. Aussi la vitalité et surtout la virulence des microbes sont différentes dans les différents cas. Tandis que certaines cultures sont assez facilement transportables sur la gélose, le sérum de bœuf, et même sur la gélatine, d'autres ne poussent pas, ou seulement dans la profondeur de la gélose, — et pas du tout dans la gélatine à la température de la chambre.

Ordinairement le bacille ne se développe pas au commencement sur d'autres substances que sur pomme de terre, et parfois dans le bouillon, plus tard seulement on réussit souvent à obtenir aussi des cultures sur les autres substances indiquées. Cependant, dans deux cas de morve aiguë chez l'homme, on a obtenu des cultures directes sur gélose et sur sérum de bœuf. Sur gélose le microbe se développe surtout dans la profondeur de la strie d'inoculation, il forme peu de précipité grisâtre au fond du liquide de condensation, et parfois on voit à la surface de la gélose quelques colonies grisâtres transparentes, confluentes, bien limitées, uniformes, le long de la strie d'inoculation, et qui deviennent plus tard un peu jaunâtres. Sur sérum de bœuf, nous n'avons pas obtenu au commencement autre chose que peu de précipité blanc jaunâtre, au fond du liquide de condensation.

Après le passage du bacille par le cobaye, on obtient

plus facilement des cultures abondantes et pures, et après avoir obtenu de telles cultures, on réussit mieux à avoir des cultures sur gélose ou même sur gélatine. Dans cette dernière substance, on voit une strie blanchâtre le long de la figure et parfois une petite plaque bien limitée, transparente, blanchâtre à la surface. Le même aspect se trouve sur sérum de bœuf après la transplantation d'une culture fraîche et bien développée. La culture sur bouillon se montre quelques jours après l'inoculation, sous forme du trouble très faible du liquide dans lequel nagent des flocons et un dépôt blanchâtre. Sur gélose glycérinée, on observe souvent déjà après vingt-quatre heures une bande blanchâtre, transparente à la surface, qui s'élargit peu à peu jusqu'à la largeur d'un centimètre.

Nous avons réussi dans ces derniers temps à produire sur gélose une culture plus abondante et brunâtre en préparant ce milieu de culture de la manière suivante. Au lieu du bouillon qu'on emploie pour la fabrication de la gélose, on se sert du suc d'une purée de pommes de terre crues qu'on laisse pendant vingt-quatre heures macérer dans l'eau ou dans le bouillon. Ensuite on procède comme pour la préparation de la gélose simple et enfin on ajoute 5 p. 100 de glycérine. On peut ainsi obtenir de bonnes cultures dans le bouillon préparé de la même manière avec le suc de pommes de terre. Sur cette gélose le microbe pousse sous forme de plaques limitées, bien saillantes, ayant une partie périphérique transparente, blanchâtre et une partie centrale saillante, luisante, brunâtre. Les cultures deviennent souvent très abondantes, plus abondantes que sur pomme de terre.

Pénétration des bacilles de la morve par la peau et par les muqueuses intactes; sa topographie dans les tissus. — Dans trois cas de morve aiguë de l'homme, la marche de la maladie fut de la plus grande acuité.

L'infection s'était produite par le contact avec des chevaux morveux. Tandis que chez le cheval et souvent aussi chez l'homme on trouve peu de bacilles de la morve, dans ces trois faits il y avait des masses de bacilles, non seulement dans les

produits caractéristiques, mais aussi dans le sang et dans la moelle des os modifiée et qui a été par places le siège d'abcès morveux.

En examinant les abcès cutanés et les ulcères de la peau, j'avais constaté facilement qu'il s'agit d'une infiltration de cellules embryonnaires surtout polynucléaires, tandis qu'aussi les cellules monucléaires et endothéliales sont hyperplastiques. Toutes les cellules sont gonflées au centre des abcès ou bien à la surface des ulcères, elles ont perdu leur noyau, elles sont en dégénérescence granulo-graisseuse ou œdémateuse, ou bien elles renferment des vacuoles.

Les bacilles de la morve sont libres ou inclus dans ces cellules. Ordinairement on ne trouve plus de bacilles au milieu de l'infiltration cellulaire qui entoure le foyer affecté.

La couche épithéliale qui couvre l'abcès ou bien qui se trouve au bord des ulcères présente peu de lésions. Au bord des ulcères on voit bien une nécrose de l'épithélium couvert de bacilles, mais il semble que la lésion se soit propagée de la profondeur à la surface. Les altérations des glandes et surtout des follicules pileux sont beaucoup plus prononcées que celles de l'épithélium superficiel. Ce qui frappe tout d'abord, c'est que les follicules pileux sont toujours agrandis au milieu de l'infiltration embryonnaire et, tandis que le tissu embryonnaire ne contient pas de bacilles, les follicules hypertrophiés sont farcis de masses énormes de bacilles de la morve.

Aussi, en examinant le tissu qui se trouve autour des abcès ou des ulcères, on trouve l'épiderme presque sain, dans le tissu du derme il y a un peu d'infiltration cellulaire surtout le long des vaisseaux, mais parmi les follicules pileux normaux on trouve par places des follicules très dilatés pleins de bacilles de la morve. Ordinairement ces follicules sont aussi entourés d'une zone de cellules embryonnaires.

Outre ces manifestations cutanées de la morve, j'ai trouvé, dans un cas, par places, de petites plaques proéminentes, plates, un peu sphériques, un peu rouges, comme de petites papules assez dures sans aucune lésion de continuité de la peau. Une telle papule était, d'après l'affirmation du malade, le point de départ des ulcères morveux, et, en effet, on pouvait

suivre le développement des ulcères partant de ces papules. En examinant ces papules, j'ai constaté les lésions suivantes : la couche cornée est normale (fig. 1, *c*) de même que la couche de Malpighi, dans laquelle on peut seulement constater quelques fentes intercellulaires plus larges renfermant par places des cellules polynucléaires. Les papilles sont basses et les vaisseaux qui y entrent sont entourés de cellules fixes gonflées et de quelques éléments ronds mono ou polynucléaires (fig. 1).

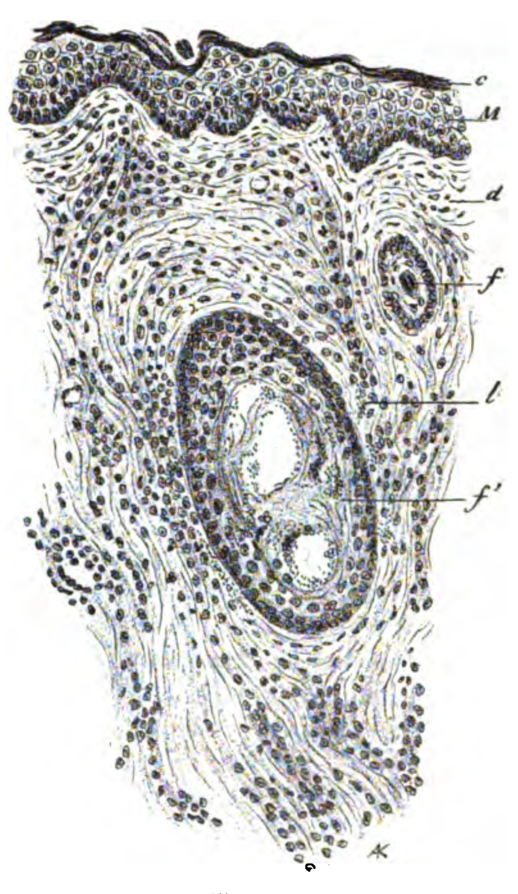


Fig. 1.

Section transversale de la peau du front au niveau d'une petite papule développée dans la morve. Coloration avec rubine anilinisée, faible grossissement (chambre claire).

c, Couche cornée.
m, Couche de Malpighi.
d. Derme.
f, Follicule pileux normal.
f', Follicule rempli de bacilles de la morve.
l, Vaisseaux lymphatiques du derme, renfermant des bacilles de la morve.

On peut facilement constater que ce sont surtout les vaisseaux en rapport avec certains follicules pileux qui sont les plus affectés. Le tissu conjonctif est un peu œdémateux, les fentes lymphatiques sont dilatées et les cellules endothéliales gonflées. Certains vaisseaux veineux dans la profondeur sont aussi entourés de

cellules embryonnaires. Tandis que la plupart des follicules pileux sont parfaitement normaux (*f*), d'autres (*f'*) sont hypertrophiques et entourés d'une lésion plus riche en cellules qu'à l'ordinaire. La couche épithéliale de ces follicules est assez épaisse quoiqu'un peu comprimée et on y voit, surtout à la partie périphérique, plusieurs cellules en multiplication indirecte.

Dans des fentes intercellulaires mal limitées, il y a des cellules polynucléaires en assez grande quantité.

Aussi la couche cornée des parties centrales est épuisée et entre cette couche et celle des cellules épithéliales bien colorées, il y a une couche uniforme qui ne se colore pas par les couleurs d'aniline. L'intérieur de ces follicules est rempli de masses énormes de bacilles de la morve, qui se colorent très bien avec les couleurs propres à leur coloration. Ainsi, en colorant avec la fuchsine anilisée, on réussit parfois à pouvoir constater à l'œil nu l'existence d'un point rouge dans l'intérieur de ces follicules. Dans d'autres follicules, modifiés de la même manière, les bacilles sont moins nombreux. On y trouve aussi quelques cellules polynucléaires.

Les bacilles fig. 2, *a*, sont entourés d'une couche un peu grenue, jaunâtre, et ensuite d'une couche peu colorée, striée ou presque homogène, dans laquelle on trouve seulement de rares bacilles ; de même ils sont rares dans la couche suivante, encore peu colorée et dont les noyaux sont à peine visibles. Mais on constate de nouveau assez de bacilles dans la couche la plus périphérique. Ils sont situés dans les espaces intercellulaires et forment des rangées dirigées vers la périphérie des follicules. Dans la partie du derme qui entoure le follicule on trouve entre les fibres et les cellules fixes quelques bacilles, mais c'est surtout dans des fentes, qui sont probablement des racines lymphatiques assez larges, qu'on observe de nouveau des masses considérables du bacille (*l*); plus loin, on constate par places, autour et dans l'intérieur des petits vaisseaux lymphatiques dont les cellules épithéliales sont gonflées, des leucocytes polynucléaires (*e*); mais ni dans ces vaisseaux, ni dans leur voisinage il n'y a de bacilles, de sorte qu'on peut dire que les bacilles se trouvent en plus grandes masses

dans certains follicules et que, de là, ils entrent dans le tissu voisin du follicule, sans que ce dernier soit notablement enflammé (fig. 2).

Ces faits sont assez concluants et ils montrent que le bacille de la morve peut entrer dans les follicules pileux, qu'il s'y multiplie en produisant d'abord une dilatation du follicule. Ensuite il traverse les couches épithéliales et on le trouve d'abord seulement autour du follicule, surtout dans des fentes lymphatiques, sans que le tissu environnant montre une irrita-

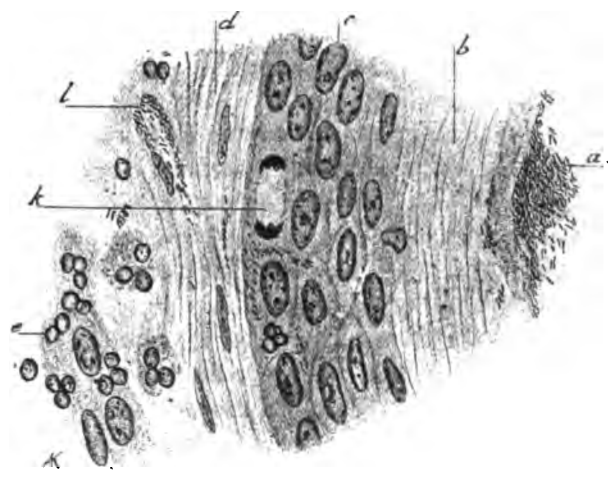


Fig. 2.

La pénétration du bacille de la morve par un follicule pileux dans la même préparation avec un fort grossissement (Zeiss. 1/18 imm. hom. chambre claire).

a, Amas de bacilles dans l'intérieur d'un follicule pileux.
b, Couche interne pâle et homogène de la gaine pileuse.
c, Cellules épithéliales entre lesquelles on trouve des rangées de bacilles et des .eucocytes.
k, Une cellule épithéliale en multiplication indirecte.
l, Vaisseau lymphatique du derme rempli de bacilles de la morve.

tion très prononcée. Pour m'assurer si le bacille virulent de la morve passe aussi chez l'animal par la peau intacte, j'ai mêlé les bacilles avec l'huile de vaseline, avec la graisse de porc ou avec le lanoline, et j'ai frotté d'une manière intense, pendant une ou deux minutes, la peau des cobayes avec ce mélange. Dans un parmi trois cas, en effet, la morve s'est déclarée ; il s'est formé un ulcère morveux à la place du frottement, les ganglions lym-

phatiques inguinaux voisins se sont tuméfiés, sont devenus caséeux et ils ont suppuré à leur centre, le testicule du même côté fut semblablement atteint. Le foie et la rate contenaient des masses de tubercules morveux suppurées au centre. Dans ce cas, autour de l'abcès de la peau il y avait en effet des follicules contenant des bacilles de la morve, qui étaient répandus dans tous les foyers morveux.

Les expériences de contrôle faites au laboratoire de M. Cornil nous ont donné des résultats semblables. J'ai eu l'honneur de montrer à l'Académie de médecine un cobaye dont l'inoculation a été faite il y a dix jours, et qui présente un ulcère et une dégénérescence caséo-suppurée profonde à la place du frottement.

Quoique l'infection par cette voie ne réussisse qu'exceptionnellement chez le cobaye, et seulement avec la morve la plus virulente, le résultat de l'examen histologique de la peau des morveux, de même que l'expérience, montre que la forme la plus virulente de la morve peut être transmise par la pénétration du bacille spécifique dans la peau intacte.

Ces résultats furent confirmés par le rapport de M. Nocard, fait à la suite de ma communication à l'Académie de médecine.

Comme cette manière d'infection s'effectue assez rarement, j'ai entrepris, en collaboration avec M. Cerchez, assistant à notre institut, des recherches étendues, pour trouver des voies plus communes de l'infection morveuse.

J'ai exposé des animaux de laboratoire, cobayes et lapins, à des cultures pulvérisées du microbe, et j'étais frappé de la fréquence de la maladie chez les animaux exposés à ce procédé; une partie des cobayes et lapins parmi 6 ont gagné la maladie et ont succombé : les cobayes avec un commencement de dissémination morveuse dans les poumons ; les lapins avec cette espèce de septicémie morveuse qu'on observe fréquemment chez cet animal. Pour trouver l'endroit le plus favorable pour la résorption du bacille, nous avons appliqué des cultures virulentes sur les différentes muqueuses de ces animaux. A 4 lapins et à 3 cobayes on a frotté doucement la muqueuse des conjonctives des paupières avec une émulsion de culture virulente, à d'autres on introduisait la culture dans les narines sans lé-

sionner leur muqueuse, à 6 lapins et 3 cobayes on frottait la muqueuse vaginale avec ces cultures.

Parmi ces animaux un des lapins touché à la conjonctive et un touché à la muqueuse nasale moururent, sans lésion remarquable à la place d'inoculation, de la septicémie morveuse. Chez tous les deux les bacilles de la morve ont été constatés par la culture du suc des poumons congestionnés, tandis que les autres organes internes ont été stériles.

Virulence de la morve. — On sait que le développement des cultures de différent âge, ou provenant de différents cas, est très variable; de même la virulence des différents cas de morve est très différente. Ainsi, ordinairement les lapins inoculés avec le fil de platine à l'oreille restent bien portants, tandis que dans certains cas ils gagnent des abcès et dans d'autres ils meurent même avec une espèce de septicémie subaiguë, produite par le bacille de la morve. Ainsi, dans un cas dans lequel nous avons obtenu des colonies très caractéristiques avec le mucus d'un cheval suspect, cette culture inoculée de la manière indiquée produisait peu de fièvre et de tuméfaction à la place inoculée, et la mort après trois jours avec diarrhée et tuméfaction de la rate sans tubercules ou abcès morveux, mais avec une pneumonie congestive et une pleurésie du côté de l'inoculation. Les cultures obtenues des parties hépatisées donnaient le bacille de la morve, tandis que les autres organes ne donnaient pas des cultures visibles sur pomme de terre. Dans le cas IV a été inoculé, en même temps qu'un cobaye, un lapin, de la même manière, avec la culture type fraîche. Il s'y développe un abcès caséeux renfermant des bacilles caractéristiques. L'abcès guérit, mais l'animal maigrit et meurt après douze jours avec tuméfaction considérable, avec beaucoup de petits abcès du foie. Dans le sang et les abcès existaient les bacilles morveux en culture pure qui se cultivaient facilement, tandis que le reste des organes a été stérile. Dans le cas X, le lapin inoculé avec le troisième passage de culture de la même manière présente une congestion de l'oreille, un peu de fièvre, et meurt avec amaigrissement après huit jours. On trouvait à l'autopsie une tuméfaction assez dure avec hyperémie de l'oreille, tuméfaction des ganglions cervi-

caux, catarrhe des intestins remplis avec des matières liquides muqueuses, le poumon du côté de l'inoculation congestionné et infiltré, le foie hypertrophié et congestionné, peu de tuméfaction de la rate et des reins. Le sang et le poumon congestionné fournissent dans ce cas des cultures pures du bacille morveux.

Il résulte de ces observations que le lapin inoculé avec le fil de platine à l'oreille, avec une culture fraîche, meurt souvent de morve, sans tubercules ou abcès morveux et avec des bacilles dans le sang et le poumon congestionné.

Tandis que les auteurs nient la virulence du bacille de la morve pour la souris, nous avons obtenu avec les premières cultures et avec le pus de nos deux premiers cas de morve chez l'homme la mort de deux souris grises et d'une parmi trois souris blanches dans 8-12 jours après l'infection sous-cutanée avec hyperplasie énorme de la rate et avec des nodules miliaires ou bien des petits abcès morveux dans la rate et parfois dans le foie. Il faut en conclure que la souris n'est pas réfractaire aux formes très virulentes de la maladie.

Un cas de pseudo-morve du cheval. — Le 15 avril 1889, le service sanitaire général nous envoie, dans la glycérine, des morceaux des septes nasales, du poumon et des bronches provenant de deux chevaux qui présentaient, sans jetage ou glande caractéristique, une bronchite, une pneumonie et surtout de petites ulcérations avec état caséo-purulent de la base, sur la muqueuse nasale qui a été en général tuméfiée et très hyperémique.

Malheureusement les organes arrivaient à notre institut plusieurs jours après l'autopsie, dans un état de putréfaction avancée. Malgré cet état peu favorable pour des recherches bactériologiques, on faisait des ensemencements et des isolements des microbes trouvés et des coupes histologiques. Ces dernières nous montraient après coloration avec la rubine de Löffler les lésions suivantes :

La muqueuse est infiltrée de leucocytes surtout autour des glandes et des vaisseaux dans le voisinage des ulcères. Par places on trouve des amas de leucocytes devenus vacuo-

laires et pâles au centre. Les glandes muqueuses sont ici dilatées, en partie envahies par des leucocytes qui forment aussi des zones épaisses autour d'elles. Dans la profondeur de la muqueuse on trouve une prolifération des cellules fixes en partie fibro-plastiques, tandis que dans le tissu jusqu'au cartilage les vaisseaux sont dilatés et proliférés. Même dans le voisinage des cartilages existent encore des amas de cellules embryonnaires avec la modification décrite de leur centre. Les petits ulcères mentionnés sont limités par l'épithélium détruit, devenu mince et pâle, sous lequel existe une accumulation dense de leucocytes devenus très pâles, gonflés et vacuolaires vers la perte de substance. Les mêmes lésions se trouvent dans les couches épaisses des cellules accumulées qui existent au fond des ulcères. A la surface et dans les couches superficielles de la muqueuse existent de grands bacilles uniformes et arrondis aux extrémités, infiltrés sans ordre dans les lésions; mais à la base de l'ulcère, on trouve dans les espaces intercellulaires et surtout formant des amas entourés de cellules pâles et vacuolaires des groupes de bacilles fins un peu effilés, avec des grains chromatiques dans leur intérieur. Leur diamètre est 0μ,3-0μ,4, ils se colorent mal avec les couleurs d'aniline et à peine par la méthode de Gram. Les mêmes microbes pénètrent aussi dans la profondeur et même dans le voisinage du cartilage; au milieu de petits amas cellulaires et autour des vaisseaux, on rencontre encore des groupes bacillaires qui affectent souvent la forme de cellules détruites. On peut trouver ces microbes avec un faible grossissement, car il suffit de chercher des amas cellulaires, au centre pâle pour y trouver les microbes. Comme ces microbes ressemblent beaucoup à ceux de la morve, nous avons essayé leur culture artificielle.

En étalant un peu de suc des organes retiré de la profondeur de la muqueuse sur plusieurs séries de 6 blocs de pommes de terre et d'autres substances, nous ne trouvions rien de caractéristique sur les substances ensemencées avec les organes internes, tandis que le suc de la muqueuse ulcérée a été fécond. La surface des blocs de pomme de terre était couverte après 3-4 jours d'une couche abondante jaune bru-

nâtre, brillante, transparente ou bien il y avait des colonies plates bien limitées comme des gouttes de miel de la même nature. Auprès de ces colonies, on trouvait encore quelques colonies blanches formées des cocci. Les colonies brunâtres ressemblaient beaucoup à celle du bacille morveux, mais elles différaient surtout par la couleur plutôt jaune que brune. Sous le microscope ces colonies sont formées par des bacilles qui ressemblent absolument aux microbes de la morve et aux microbes trouvés dans la muqueuse du cheval.

On inocula un cobaye, un lapin, sous la peau, avec une trace de ces colonies.

Le cobaye montrait pendant deux jours une petite tuméfaction qui guérissait complètement, tandis que, chez le lapin, il se développait un abcès entouré d'un tissu dur et hyperémique.

L'abcès a été ouvert et son contenu ensemencé. Il produisait des cultures pures du même microbe qui a été inoculé sous la peau du cobaye, du lapin et du chat.

Le lapin I a la fièvre, maigrit, l'abcès grandit en même temps, les bords de l'incision deviennent gros, durs, caséeux ensuite, et, quinze jours après l'ensemencement, l'animal meurt avec une paralysie des membres postérieurs. A l'autopsie, on trouve une dégénérescence des organes internes; le poumon congestionné et ecchymosé, le muscle du cœur jaunâtre, flasque, le sang liquide, le foie congestionné, un peu grenu, et les reins gonflés, pâles, friables; le foie renferme de petits abcès, avec un contenu parfois plus épais, presque caséeux, entourés de parties hyperémiques. Les intestins hyperémiques renferment du contenu liquide. Le sang, le poumon et le foie donnèrent des cultures pures du bacille mince, les substances inoculées avec d'autres organes restèrent stériles.

Le lapin II montra, deux jours après l'ensemencement, de la fièvre et un abcès de la même nature que chez le lapin I; il mourut sept jours après l'inoculation, avec une forte congestion des organes internes, surtout du péritoine.

Le foie est gonflé, d'un rouge foncé, et parsemé de petits noyaux miliaires, transparents, assez durs, ou au centre, suppurés et entourés de zones injectées. Le sang de l'animal donne des cultures caractéristiques.

Une culture provenant du poumon du lapin, inoculé à un troisième lapin, donne une maladie septique mortelle en deux jours avec congestion des organes internes. Tandis que, dans les lapins dont la maladie avait duré plus longtemps, on avait trouvé des nodules dans le foie et une rate normale, ce lapin, de même qu'un autre inoculé avec une culture du sang du lapin I, et qui mourait dans trente-six heures, présente un gonflement de la rate et le foie congestionné sans nodules visibles à l'œil nu. Le sang de ces deux animaux donna des cultures pures du microbe, avec lequel on inocula de nouveau un cobaye et une souris de champs. Le cobaye présenta un petit ulcère à la place de l'inoculation, mais il se rétablit dans quelques jours, de même que la souris.

Les chats inoculés présentèrent, plusieurs jours après l'ensemencement, des ulcérations avec bords assez réguliers, élevés, durs, à base dure, jaunâtre, suppurée ou semi-caséeuse. Cette ulcération se propagea, et gagna dans huit jours un diamètre de 2 centimètres. Les ganglions du voisinage étaient gonflés. Le fond de l'ulcère donne des cultures de notre microbe. L'animal, de même qu'un deuxième chat inoculé, montrant les mêmes lésions, maigrit; l'ulcération devint torpide, et n'était pas fermée après un mois et demi.

Le microbe en question se développe peu, sur gélatine, un peu mieux sur gélose et sérum, où il forme des colonies minces, transparentes, le long de la strie d'inoculation. Enfin nous avons inoculé un cheval dans une poche de la peau avec une culture pure du microbe, provenant du sang d'un lapin. Le cheval présentait, deux jours après, une ulcération irrégulière, aux bords gonflés, durs; de même, le fond de l'ulcération devient dur, jaunâtre, en sécrétant un pus visqueux. Les ganglions voisins sont gonflés, l'animal présente de la fièvre, la respiration est fréquente, mais l'ulcération qui ressemblait beaucoup à un ulcère farcineux, quoique persistant longtemps, tend à se fermer après un mois. Après deux mois le cheval est bien portant.

Nous nous sommes demandé si ce cas représente une morve atténuée ou bien une maladie essentiellement différente de la morve.

Il n'est pas douteux que les lésions de la muqueuse nasale du cheval, et très probablement aussi l'état général des chevaux, ont été sous la dépendance de ce microbe, qui produisait sans doute une maladie semblable à certaines formes de la morve.

Mais nous ne pouvons admettre, malgré cette analogie, avoir affaire à une morve modifiée, car nous ne reconnaissons pas, jusqu'à présent, de cas de modifications tellement profondes de la nature de microbes, comme il le faudrait supposer dans ce cas.

Le microbe dont il s'agit se développe un peu plus vite que celui de la morve; sa culture a une couleur jaune brunâtre, pas brun, marron comme la culture de la morve, mais c'est surtout la pathogénie du microbe qui diffère essentiellement de celle du bacille morveux. Notre bacille ne produit pas les lésions classiques chez ce cobaye, tandis qu'il montre une virulence progressive pour le lapin. Ces animaux, presque réfractaires contre la morve, meurent d'abord assez tard, avec des nodules qui ressemblent beaucoup aux lésions morveuses; mais déjà le deuxième passage montre une virulence beaucoup plus forte, en produisant une septicémie sans localisations macroscopiques, et la mort dans deux jours.

Comme on avait abattu deux chevaux atteints de la maladie, comme morveux, et comme on avait envoyé ensuite les organes à notre institut pour nous déclarer sur la nature de la maladie, qui, sans doute aussi chez le cheval, ressemblait à la morve, nous étions forcés de prononcer que ces cas n'étaient pas la morve, mais une maladie nouvelle ressemblant à un tel point à la morve, que le vétérinaire ayant déclaré la morve n'a pas été coupable.

En effet, je propose de regarder cette maladie comme une variété rare de la morve, et son microbe comme une variété naturelle ou stable du bacille morveux, c'est-à-dire sans possibilité de se transformer en bacille de la morve, et je lui propose, à cause des confusions possibles, le nom de bacille pseudo-morveux.

Depuis cet examen on nous avait envoyé encore trois fois du mucus nasal des chevaux présentant des symptômes sus-

pects d'une morve chronique et dans lequel existait le même microbe, de sorte qu'il s'agit sans doute d'une maladie spéciale due au microbe pseudo-morveux.

La morve et ses associations bactériennes chez l'homme. — La morve est, en Roumanie, assez fréquente chez l'homme, de sorte que je pouvais étudier plusieurs cas mortels instructifs au point de vue des lésions et surtout de la virulence excessive des bacilles dans quelques cas et par les associations bactériennes importantes qu'ils offraient. Il n'est pas toujours facile, à cause de ces associations, d'y trouver le bacille de la morve.

Dans un cas il s'agit d'une femme du service de M. le docteur Leonte dont l'anamnèse restait obscure. La malade bien développée présente au dos de la main, aux jambes et dans la région mammaire interne des abcès jusqu'à la grandeur d'une orange, ou bien plus petits, fluctuants ou pâteux, couverts de la peau livide, brunâtre, quelques-uns profonds, d'autres superficiels ou même ulcérés. Les ulcérations sont irrégulières au bord élevé, livide, à base profonde semi-caséeuse sécrétant un pus épais rougeâtre, muqueux; ces ulcères sont entourés de phlyctènes. A la jambe droite s'étend encore une tuméfaction livide et plastique.

La peau est chaude, humide, la région des articulations est gonflée et douloureuse. Le poumon ne présente rien d'anormal, mais on entend un bruit péricardial, la température de 40° et le pouls de 105 diminuèrent à l'application des antipyrétiques, mais l'état général s'aggrava et la femme mourut deux jours après son entrée. A l'autopsie on constate la nature muqueuse du pus des abcès. Il y a, de plus, des abcès dans la profondeur des muscles de la jambe, de petits ulcères irréguliers à la base muco-caséeuse, entourés de tissu gonflé, hyperémique à la cloison du nez, des abcès dans la moelle embryonnaire, rougeâtre du tibia, une bronchite, une congestion pulmonaire et un grand noyau infarctiforme brun renfermant au centre une partie pulpeuse infiltrée d'un pus sanguinolent. Dans le péricarde il y a 50 grammes de liquide rougeâtre trouble, mêlé avec des flocons de fibrine. Le péricarde est injecté, sa surface trouble et par places couverte de pseudo-

membranes fibrineuses minces. Le muscle du cœur gros et flasque. La rate hypertrophiée, la capsule mince et tendue, la substance molle, pulpeuse, rouge foncé. Le foie flasque, pâle, jaunâtre renferme à son bord antérieur un abcès de la grosseur d'une noix, rempli de pus rougeâtre muqueux et entouré d'une zone large de tissu injecté. Les reins sont gros et flasques.

Le pus des abcès musculaires consiste en une masse muqueuse renfermant des cellules gonflées et vacuolaires, et une grande masse de bactéries, staphylococci et bacilles de grandeurs différentes.

Sur les coupes de la paroi des abcès on trouve même dans les couches externes les vaisseaux entourés de tissu embryonnaire et quelques vaisseaux remplis de petits cocci. En se rapprochant de l'abcès, le tissu embryonnaire devient de plus en plus abondant et la couche interne est formée d'une masse de cellules embryonnaires gonflées et pâles qui renferme des quantités de bacilles, ayant les caractères de ceux de la morve; de tels bacilles existent aussi dans les couches plus profondes dans des espaces intercellulaires. Aussi dans le sang du cœur on peut constater la présence de tels microbes. L'examen bactériologique de ce cas nous montre la présence de bacilles saprogènes ressemblant à ceux de la fièvre typhoïde, mais avec une zone pâle dans le poumon, la rate et le foie. L'abcès du foie renferme encore le staphylococcus aureus. Le sang renferme en même temps le microbe saprogène mentionné, le staphylococcus aureus et le bacille de la morve.

En inoculant une culture du poumon au cobaye et une culture du sang à la souris, ces animaux succombaient après quatorze jours avec des nodules et des abcès caractéristiques dans les organes. Il est à noter qu'aussi la souris blanche peu susceptible à l'infection morveuse avait la rate pleine de tubercules morveux et que ces tubercules donnaient des cultures caractéristiques de la morve. Dans ce cas, quoiqu'il s'agisse bien de la morve, il faut reconnaître que d'autres microbes que ceux de la morve, et surtout le staphylococcus aureus, pouvaient avoir un rôle important dans les manifestations de la maladie.

Si nous avions examiné ce cas d'une manière superficielle, nous aurions pu croire avoir affaire à une pyémie subaiguë, peut-être à une ostéomyélite causée par le staphylococcus aureus. Nous avons en effet rencontré un cas très semblable chez un jeune homme où la marche très aiguë, la présence unique du staphylococcus aureus, nous ont donné la certitude de la nature pyémique de la maladie.

Dans un second cas, il s'agit d'un forgeron qui avait amené des chevaux à Bucarest où il est tombé malade une semaine après avoir vendu les chevaux. La maladie commence avec des douleurs arthritiques tibio-astragaliennes. En entrant dans le service de M. Leonte, on constatait une infiltration phlegmoneuse de la jambe gauche avec des petits abcès superficiels qui après leur ouverture laissaient couler du pus sanguinolent et muqueux qui donnait lieu aux ulcères d'un diamètre de 2 millimètres jusqu'à 2 centimètres aux bords jaunes et à la base rougeâtre. Les extrémités sont œdématiées, livides, très sensibles. La température était de 39°, le pouls de 88°. A la partie supérieure droite du thorax, il y a un peu de matité. Le jour suivant on observe des pustules ou furoncles en formation sur la face, la température monte à 40°,4, le pouls à 102; les jours suivants les pustules s'ouvrent et on voit apparaître dans le voisinage de petites papules rosacées autour des follicules pileux de la face et des bras. En même temps les paupières et plus tard toute la face deviennent livides et œdémateuses. Les articulations humérales se gonflent et on observe une sécrétion abondante muco-purulente du nez. La jambe gauche est maintenant énormément gonflée, couverte de pustules et d'ulcérations confluentes. Enfin apparaissent des pustules et phlyctènes qui commencent avec la formation de petites papules plates sur toute la surface du corps. La respiration devient pénible et le malade meurt asphyxié. On constate à l'autopsie la musculature bien développée, raide, les pupilles dilatées, la surface couverte de taches diffuses rougeâtres ou violacées et d'un grand nombre de pustules ombiliquées renfermant du pus sanguinolent et des phlyctènes surtout sur les bras et le thorax, les paupières sont œdématiées et infiltrées de pus. Les narines présentent des ulcérations

irrégulières couvertes de pus muco-sanguinolent. De même la muqueuse profonde du nez présente de tels ulcères au bord et à la base, jaunes caséo-purulents. Les poumons sont œdématiés, la partie postérieure très congestionnée avec des infarctus hémorrhagiques renfermant un centre nécrosé ou bien de petits abcès renfermant un pus muqueux. La langue et les bronches dilatées renferment beaucoup de pus muqueux, leur muqueuse est injectée et tuméfiée. Le cœur renferme du sang en partie coagulé, la musculature du ventricule gauche épaissi assez rigide, d'une couleur gris jaunâtre. Le foie est grand, d'une couleur brun jaunâtre, friable. La rate est hypertrophiée, la capsule mince et tendue, la pulpe très molle d'une couleur rouge foncé. L'estomac est dilaté, la muqueuse est émaciée, verdâtre, près du pylore on trouve des érosions hémorrhagiques et des ecchymoses. Les intestins sont peu injectés. Les reins grands, mous, la capsule se détache facilement, la surface est injectée, la substance corticale épaissie, jaunâtre, musculeuse. Les muscles de la jambe sont flasques et parsemés d'abcès, aussi l'articulation du genou gauche renferme du liquide purulent, tandis que la membrane synoviale est gonflée et hyperémique.

Les abcès du muscle renferment un pus bien lié muco-purulent formé d'une substance grenue, des leucocytes et peu de grandes cellules mononucléaires, pâles. A la limite des abcès on trouve dans les cellules vacuolaires et entre ces cellules des groupes de bacilles fins comme ceux de la morve. Après cette couche vers le tissu musculaire on distingue une couche large de leucocytes et ici on voit entre les cellules des masses irrégulières ou fusiformes plus grandes que les cellules tout à fait hyalines. Plus loin on se convainc que ces masses sont les restes des fibres musculaires fragmentées et dégénérées. On peut suivre la dégénérescence des fibres qui d'abord sont entourées de leucocytes, ensuite elles deviennent embryonnaires, fusiformes, avec une hyperplasie des noyaux du sarcolemme. Ici on remarque en même temps une dilatation et une prolifération des endothéliums des petits vaisseaux. On constate de petits abcès aussi dans le tissu intermusculaire et enfin de petits noyaux ou tubercules formés d'un coagulum

sanguin d'une structure particulière, réticulé et en partie hyalin. La même substance se trouve aussi dans certains vaisseaux extrêmement dilatés au voisinage des abcès. On distingue dans ces vaisseaux, près des parois une couche de leucocytes fragmentés; ensuite viennent des couches de fibrine hyaline alternant avec des couches de fibrine réticulée composées de granulations desquelles partent des rayons réguliers en communication avec des rayons de même nature partant de granulations semblables. Au centre du vaisseau il y a encore des globules de sang.

La rate et la moelle des os renferment une grande masse de fragments cellulaires uniformes, jaunâtres, et beaucoup de pigment jaune. Les vaisseaux plus grands sont entourés de cellules enbryonnaires ; les petits vaisseaux présentent une prolifération des endothéliums et des perithéliums, le protoplasme de ces cellules renferme souvent des corpuscules ronds chromatiques ressemblant aux bactéries.

Le rein présente un gonflement œdémateux du tissu interstitiel, un gonflement trouble des cellules parenchymateuses, avec disparition de noyaux ; dans certaines parties de l'organe on trouve au contraire une prolifération de ces cellules, entourées de tissu embryonnaire ou bien des vaisseaux très hyperémiques. Enfin faut-il noter une dégénérescence hyaline plus ou moins prononcée des parois vasculaires des glomérules.

L'analyse bactériologique de ces cas met en évidence la localisation et l'association de plusieurs microbes.

Ainsi on constate dans la rate la présence d'un streptococcus auprès du bacille de la morve. Dans la moelle des os on ne réussit pas à trouver le bacille de la morve, tandis que dans les abcès des muscles on en trouve des colonies parmi une masse de colonies formées de cocci et de bacilles saprogènes. Il est important de constater la présence du bacille de la morve dans le rein, qui renferme encore un autre grand bacille anaérobie. Ce dernier microbe existait aussi dans les abcès du poumon et dans le sang du cœur. Dans ce cas c'était probablement à cause de la masse de microbes étrangers qu'on ne trouvait pas le bacille de la morve dans toutes les localisations de la maladie.

Un cobaye et une souris inoculés avec les premières cultures pures du bacille fin mouraient dans quatorze et dix-sept jours avec des abcès et des tubercules morveux disséminés. C'est donc le deuxième cas où des souris se montrent susceptibles à l'action de la culture fraîche.

Un troisième individu, balayeur, provenant du service de M. Severeanu, accusait après des frissons répétés des douleurs dans toutes les articulations ; quelques jours après apparaissaient des abcès cutanés, la fièvre et une grande faiblesse. Treize jours après le commencement de la maladie le malade entre dans l'hôpital où on constatait une sécrétion muco-purulente à mauvaise odeur abondante, un gonflement des régions des grandes articulations avec des abcès surtout autour des articulations et à la région ischio-rectale. La peau est chaude et sèche, température 40°, pouls 98. En ouvrant les abcès et les articulations on trouve du pus sanguinolent bien lié. La fièvre augmente. T. 41°, pouls 100. L'état du malade restait le même pendant dix jours pendant lesquels apparaissent peu à peu des abcès, une espèce d'érysipèle et de phlegmon de la face et surtout des paupières. Le vingt-sixième jour après le commencement de la maladie l'individu succomba et on trouva à l'autopsie, en outre des lésions décrites, des phlyctènes sur le dos des mains et des abcès musculaires dans le pectoral et les jambes, près de l'articulation du genou. La muqueuse de la cloison nasale présente quelques ulcérations irrégulières comme des érosions confluentes couvertes d'une substance muco-purulente et au fond jaune et pulpeux. Les voies aériennes renferment une substance muco-purulente, leur muqueuse est gonflée, livide, les poumons adhérents, très congestionnés. Le poumon gauche renferme des noyaux gris irréguliers hémorrhagiques, hépatisés, pulpeux, infiltrés d'un pus muqueux. La rate tuméfiée, très fragile, pulpeuse, avec plusieurs infarctus mous au milieu, confluents, jaune brunâtre. Aussi le foie renferme des parties congestionnées, irrégulières. Les veines peu tuméfiées, musculeuses, pâles. La moelle des os est hyperémique et dans celle de la jambe gauche il y a des abcès avec un pus muqueux entouré d'une zone rouge, ecchymosée.

Déjà pendant la vie, en faisant des ensemencements des

pustules de la face sur pomme de terre, nous avons obtenu avec la plus grande facilité dans quatre jours les cultures pures caractéristiques de la morve sous forme de grosses gouttes luisantes un peu transparentes, brun marron pâle. L'inoculation de ces cultures donnait la morve typique au cobaye, et aussi le chien et le lapin présentaient des abcès suivis d'ulcérations locales typiques.

Aussi les cultures faites après la mort et provenant des abcès des différentes régions, des poumons, des articulations, des muscles et même du sang ont donné des cultures des bacilles de la morve. Les phlyctènes de même que le poumon renfermaient encore une streptobactérie capsulée qui ne croît pas sur gélatine. Dans quelques phlyctènes il y avait encore le staphylococcus aureus.

Dans une quatrième observation (16 aug. 1889) il s'agit d'un individu âgé de 60 ans, de constitution et d'intelligence faibles, entré dans le service de M. Florea avec une tuméfaction du côté gauche couverte d'une plaque érythémateuse au bras droit tuméfié, on observe des trajets lymphangitiques. De même existe une tuméfaction fluctuante du grand pectoral droit. Ses articulations sont douloureuses, surtout l'articulation humérale droite qui est entourée de tissu œdémateux. La peau un peu jaunâtre est chaude, sèche, la température 38°, le pouls 120.

Il y a une matité prononcée dans la partie postéro-inférieure des deux poumons et des râles, le cœur donne une matité plus étendue et un souffle anémique. Trois jours après son entrée dans l'hôpital, le malade succombe. A l'autopsie, on trouve des abcès sinueux de différente grandeur, entourés de tissu phlegmoneux dans toutes les parties, verdâtre, un peu transparent, parfois sanguinolent et d'une consistance très liée et muqueuse. Il y a encore des abcès dans les muscles du cou, et notamment le sterno-cléïdo-mastoïdien est presque totalement occupé par une collection de pus. Le larynx et les bronches sont un peu injectés et ils renferment du pus muqueux. Les plèvres sont adhérentes, les poumons congestionnés sont parsemés, surtout dans leurs parties périphériques, de foyers d'un diamètre de 0,5 à 3 centimètres au centre,

jaunâtre, nécrosée, pulpeuse ou purulente et à la périphérie hépatisée, grise ou rougeâtre. Le foie est un peu tuméfié, un peu grenu, de couleur brun pâle, fragile et avec des parties irrégulières jaunes, graisseuses. La rate est tuméfiée, la capsule et les trabécules épaissies, la pulpe d'un rouge foncé est assez consistante. Les reins sont grands, la capsule est un peu plus adhérente, la substance corticale un peu plus pâle. L'estomac contracté, un peu injecté. La moelle de l'os huméral droit est embryonnaire, d'une couleur gris rougeâtre.

Dans le pus des différents abcès, on trouve auprès du streptococcus des bacilles qui ressemblent beaucoup aux bacilles de la morve et qui se trouvaient dans la paroi des abcès dans une disposition analogue avec ceux décrits dans les autres cas. Seulement les microbes sont assez rares et malaisés à colorer. Dans les foyers pulmonaires, on trouve à la périphérie des vaisseaux dilatés, entourés de leucocytes. Ces derniers forment au milieu des noyaux denses mêlés d'hémorrhagies et de fibrine. Les cellules et leur noyaux sont ici fragmentés et pâles, on n'y voit pas de microbes.

L'examen bactériologique montre dans les abcès, de même que dans les poumons et le foie, la présence de différents microbes. Dans les noyaux des poumons, on trouve auprès d'un grand streptococcus anaérobie (qui se développe seulement dans la profondeur) de 0μ,6 de diamètre et entouré d'une large zone et qui se développe aussi sur gélatine, un diplococcus lancéolé. Le même streptococcus se trouve dans le rein et le foie. Ce dernier organe renferme encore le staphylococcus aureus. Dans les abcès et dans les reins on trouve auprès de ces microbes des colonies qui se développent sur pomme de terre, comme celle de la morve, et constituées de bacilles fins analogues à ceux de la morve. Ces cultures inoculées à la souris des champs produisent la mort des animaux dans trois jours avec abcès semi-caséeux dans la peau et dans le testicule et une éruption miliaire dans la rate hypertrophiée et en plus petit nombre dans le foie. Ces abcès donnaient sur pomme de terre des colonies un peu brunâtres assez abondantes et ressemblant à celle de la morve. Un lapin inoculé en même temps que la souris présente, quelques jours après

l'inoculation, des abcès sinueux et caséeux à la place de l'inoculation, et il meurt après trois jours avec une septicémie, sans éruptions morveuses.

Une culture provenant de la rate de la souris inoculée à une souris blanche produisait un abcès et la mort dans deux jours, sans éruptions visibles à l'œil nu.

Comme dans ce cas il n'y avait pas d'ulcérations de la peau ou du nez, je suppose avoir affaire à une morve chronique aux abcès secondaires produits avec la concurrence d'autres microbes que ceux de la morve. Ces derniers étaient en effet assez rares et même leur pathogénie et leurs cultures diffèrent un peu de celles de la morve typique.

Les substances chimiques produites par le bacille de la morve. — La malléine. — En poursuivant l'étude des produits chimiques de la morve, nous sommes arrivés, surtout par les recherches assidues du chimiste de notre institut M. A. Babes et de M. Motoc, à étudier les substances solubles, efficaces, fabriquées par le microbe. Voici, en résumé, les faits qui ressortent de ces recherches :

1° Le bacille de la morve produit des substances chimiques toxiques et vaccinales.

2° Ces produits ont été gagnés par la précipitation dans l'alcool, ou bien par la dialyse des cultures dans du bouillon ou l'émulsion des cultures sur pommes de terre, filtrées et dissoutes dans l'eau glycérinée.

3° Ces substances, d'une couleur brun foncé, sont analogues à celles gagnées des cultures du bacille de la tuberculose et de la diphtérie. Elles possèdent une action thermogène et toxique, plus forte que la tuberculine. Il s'agit sans doute des enzymes liées aux albuminates provenant des milieux de culture. Par ses analogies avec la tuberculine, nous pouvons surnommer cette substance « malléine ».

4° Ni la partie soluble dans l'alcool, ni l'extrait chloroformique ou éthérique du précipité alcoolique n'ont d'action appréciable sur l'organisme des animaux de laboratoire.

5° Le produit actif ne possède pas ordinairement une action prononcée à la place d'inoculation ; cependant, plusieurs heures

après l'injection, il se produit une fièvre plus ou moins passagère selon l'espèce d'animal employé; de plus, on constate souvent des crampes, et, sur des doses plus grandes et répétées, des néphrites et un marasme général. Jamais ces substances ne produisent la morve.

6° L'action de cette substance est beaucoup plus violente pour des animaux morveux que pour les animaux sains. Ainsi peut-on donner aux chevaux morveux une fièvre très élevée et durable et même la mort par des doses très faibles de cette substance, qui reste sans effet sur des chevaux sains.

Par un dosage prudent de cette substance, en commençant par de très petites doses et en attendant la disparition de la fièvre, on réussit à vacciner contre la morve et à guérir la maladie manifeste. Cependant des doses trop petites du remède n'ont pas d'action, et les doses plus grandes produisent chez le cobaye un marasme qui aggrave la maladie. Toutefois, nous possédons plusieurs cobayes vaccinés et d'autres guéris par ce procédé. De même avons-nous pu guérir par ce procédé deux chevaux atteints de farcin chronique. Le résultat de ces recherches a été annoncé dans le numéro de février 1891 de la *Deutsche medizinische Wochenschr.* et MM. A. Babes et A. Motoc publieront sous peu un mémoire détaillé sur cette substance importante.

Sans avoir la prétention de tirer de ces observations des conclusions absolues, je crois pouvoir espérer que les faits reproduits fourniront des détails utiles, en nous indiquant en même temps la direction dans laquelle nous pourrions suivre avec succès l'étude de la pathogénie de cette maladie.

Nous voyons en effet que le bacille de la morve ne possède pas, dans les différents cas, ni la même forme, ni les mêmes caractères de cultures, ni la même pathogénèse; que les plus virulentes parmi les variétés passagères du bacille de la morve sont capables de traverser la peau intacte des cobayes et que les mêmes microbes se trouvent dans les follicules pileux extrêmement dilatés de certaines éruptions morveuses de l'homme.

Nous croyons que la description d'un bacille pseudo-morveux représentant une variété naturelle du bacille de la morve nous rendra circonspects dans le diagnostic de la mala-

die et que les cas observés de morve chez l'homme nous donneront des indications utiles sur le diagnostic et sur la marche de la maladie, sur les détails de la localisation et de l'effet local du microbe de même que sur les associations bactériennes et leur rôle dans la morve. Enfin la recherche des substances solubles et en partie toxiques, vaccinatoires et thérapeutiques de la morve conduira peut-être à une thérapeutique rationnelle de cette terrible maladie.

IV

DE LA MYOCARDITE DIPHTÉRITIQUE AIGUE

PAR MM.

RABOT et **A. PHILIPPE**

Médecin de l'hôpital de la Charité de Lyon. Interne des hôpitaux de Lyon.

La question des troubles cardiaques dans la diphtérie est encore bien discutée. Parmi les auteurs qui s'en sont occupés, les uns accusent les altérations parenchymateuses (Breestowe[1], Ranvier, Hillier[2]; plus récemment, Mosler[3], Rosenbach[4], Schemm[5]); d'autres parlent de myocardite interstitielle (Leyden[6], Birch-Hirschfefd); enfin, Unruh[7], Hayem et son élève Huguenin[8], choisissant une théorie éclectique, mentionnent les altérations de la fibre musculaire et les lésions inflammatoires du tissu conjonctif.

Nous avons pu suivre pendant près de deux ans environ 500 malades atteints de diphtérie dans le service spécial établi à l'hôpital de la Charité; nous avons pratiqué un grand nombre d'autopsies et pu examiner au microscope 45 cas dans le laboratoire d'anatomie pathologique de la Faculté; M. le professeur P. Tripier, et M. Bard, professeur agrégé, chef des

1. Breestowe, *Medic. Times* (1859).
2. Hillier, *idem.* (1864).
3. Mosler, *Naturforscherversammlung zu Leipzig* (1872). — Du même : *Arch. der Heilkunde* 1873, « *Ueber Collaps nach Dipterie.*
4. Rosenbach, *Ueber Myocarditis diphterica.* (*Virch. Arch.*. 1877.)
5. Schemm, *Ueber die Veränderungen der Herzmusculatur bei Diphterie* (*Virch. Arch.* 1890.)
6. Leyden, *Zeitsch. f. kl. Medicin.* 1882.
7. Unruh, *Ueber Myocarditis bei Diphterie* (*Jahrb. f. Kinderheilk.*, 1883.
8. Huguenin, *De la myocardite diphtéritique.* (*Th. inaug.* Paris 1890.

travaux pratiques, ont bien voulu nous aider dans l'examen de nos coupes microscopiques et l'appréciation des résultats. Nous chercherons à démontrer qu'il existe dans la diphtérie du myocarde des altérations parenchymateuses et des altérations interstitielles, le plus souvent isolées; les premières n'ont pas d'histoire clinique et relèvent simplement de l'intoxication générale; les secondes seules ont une évolution symptomatologique nette et définie, elles méritent bien le nom de myocardite diphtéritique aiguë.

I

DES ALTÉRATIONS PARENCHYMATEUSES DU MYOCARDE DANS LA DIPHTÉRIE

Le cœur plus ou moins mou et décoloré ne nous a jamais présenté d'endocardite aiguë (Bouchut, Labadie-Lagrave). Les lésions microscopiques rappellent absolument celles décrites par Zenker, Waldeyer, Hoffmann, et Hayem dans les muscles des typhiques (dégénérescence granuleuse, plus rarement granulo-graisseuse de la fibre musculaire; atrophie et disparition de la partie dégénérée; transformation en un amas granuleux amorphe au sein duquel on ne retrouve comme éléments figurés que quelques noyaux embryonnaires ou cardiaques; processus essentiellement capricieux, irrégulier dans sa marche qui paraît calquée sur la congestion des capillaires voisins). Une fibre ne sera souvent altérée que dans un tiers de son étendue, et à côté d'elle se trouveront d'autres fibres absolument normales. L'ordonnance musculaire générale reste parfaitement conservée. Il y a bien parfois un léger degré de multiplication nucléaire cardiaque, mais cette prolifération se montre surtout à un stade avancé de la lésion, et paraît être plutôt un effet réactionnel des noyaux cardiaques en vue de la régénération musculaire ultérieure, comme le pensaient d'ailleurs les premiers auteurs qui écrivaient sur les muscles des typhiques. Bref, au point de vue anatomo-pathologique pur, rien n'autorise à voir dans de pareilles lésions une

véritable inflammation, une myocardite parenchymateuse (Virchow); si l'on songe encore que dans les autres organes (foie, rein, etc.) on trouve les mêmes altérations parenchy-

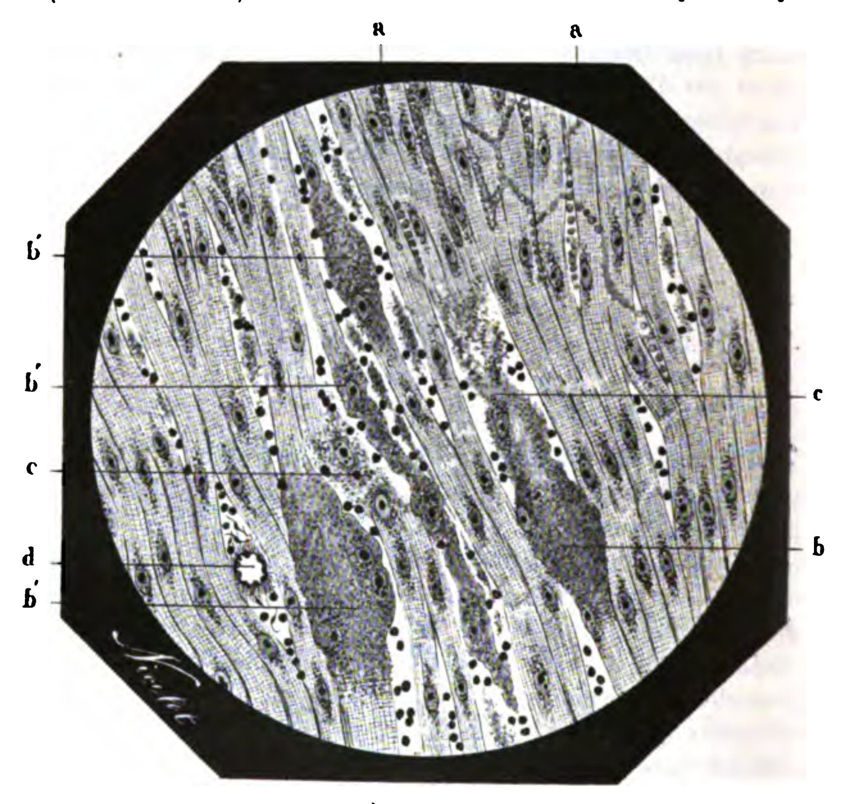


Fig. 1 (Obj. 8, ocul. 4, Reichert).

Altérations parenchymateuses (diphtérie toxique).

a. Capillaires congestionnés dessinant un riche réseau autour des fibres musculaires.

b, Avant d'arriver au foyer d'aspect colloïde, la fibre a sa striation masquée par de fines granulations disposées non loin du noyau cardiaque.

b', *b'*, *b'*, La fibre est transformée en un bloc amorphe, volumineux, à la périphérie duquel sont souvent rangés les noyaux cardiaques proliférés.

c, On ne trouve plus trace des fibres musculaires préexistantes ; amas granuleux informe avec quelques noyaux cardiaques ou embryonnaires.

d, Vaisseau d'un certain volume dont les noyaux endothéliaux sont encore adhérents à la membrane interne.

mateuses, on pensera qu'il vaut mieux parler de lésions dystrophiques du myocarde, dues à l'intoxication générale, comme le proposait d'ailleurs Hayem dans ses leçons cli-

niques sur les manifestations cardiaques de la fièvre typhoïde (*Progrès médical*, 1875). Ajoutons que, dans tous nos cas, nous n'avons jamais constaté d'altérations interstitielles ou vasculaires importantes; pas de formations conjonctives néoformées (voir la planche I, très habilement dessinée par M. L. Lionnet).

L'histoire clinique de nos malades confirme absolument notre conclusion précédente, savoir : que la myocardite diphtéritique parenchymateuse n'existe pas. Les observations peuvent être divisées en deux groupes. Dans le premier, il s'agit de ces formes d'angines hypertoxiques si bien décrites par Trousseau (teint plombé, cou proconsulaire, amygdales volumineuses et surtout tapissées avec le voile du palais et ses piliers de fausses membranes épaisses, grisâtres, souvent sanguinolentes; albuminurie abondante; mort en quelques heures ou quelques jours); de pareils cas où l'évolution est si rapide et les preuves de l'infection générale si nettes, nous ont toujours montré les altérations parenchymateuses du myocarde les plus étendues. Est-on autorisé à parler de myocardite au point de vue clinique? Nous ne le croyons pas; le cœur ne participe pas plus et participe autant à la terminaison fatale que le foie ou le rein. Dans le second groupe d'observations, la survie a été plus longue; souvent après des épistaxis abondantes et répétées, l'enfant est pris de ralentissement du pouls, de faiblesse des contractions cardiaques, et parfois il meurt brusquement dans une syncope; mais là encore les signes d'infection générale (teint plombé, albuminurie abondante, fausses membranes épaisses et sanguinolentes, coryza, etc.) ont persisté jusqu'à la fin, et l'enfant meurt avec quelques symptômes de faiblesse cardiaque (collapsus des auteurs) surtout parce qu'il est affaibli par ses hémorrhagies antérieures et que tous ses parenchymes ont dégénéré; la syncope ultime ressemble, à notre avis, à celle qui frappe une accouchée dont la délivrance s'est accompagnée d'hémorrhagies abondantes, elle n'autorise pas à mettre le cœur au premier rang, et à parler de myocardite parenchymateuse. Bref, *la diphtérie toxique maligne détermine dans toutes les organes, et spécialement le myocarde, des lésions dégénératives importantes sans*

histoire clinique véritable, car les quelques signes qui peut-être dépendraient plutôt de ces lésions, se confondent avec les symptômes de l'infection générale.

II

DES ALTÉRATIONS DU TISSU CONJONCTIF DU CŒUR DANS LA DIPHTÉRIE; LEURS MANIFESTATIONS CLINIQUES; LA MYOCARDITE DIPHTÉRITIQUE AIGUE EST ESSENTIELLEMENT UNE MYOCARDITE INTERSTITIELLE.

I. — *Anatomie pathologique.* — Le cœur présente souvent une dilatation considérable de ses cavités; la consistance et la coloration ne sont guère plus altérées que dans les cas précédents. Au microscope, on trouve, déjà, à un faible grossissement, que les fibres contractiles, au lieu de se suivre en longues files absolument continues et anastomosées en réseau comme dans les angines toxiques, sont interrompues de distance en distance sur une étendue transversale et longitudinale plus ou moins longue par des foyers que nous verrons bientôt être nettement de nature inflammatoire; cet aspect de la lésion en foyers s'est retrouvé dans tous nos cas; les auteurs cités plus haut (Leyden, Unruh) la notent dans les observations qui peuvent être légitimement rangées parmi la myocardite diphtéritique parce qu'elles ont une histoire clinique véritable; de plus, ces foyers permettent déjà de penser qu'il s'agit bien d'un processus nouveau en évolution dans le myocarde, inflammatoire donc au sens classique du mot.

A un plus fort grossissement, ces foyers sont nettement dans les espaces intermusculaires (voir Pl. II), et se composent d'un certain nombre d'éléments cellulaires et de fibrilles conjonctives jeunes; des lignes ondulées, délicates, se croisent et s'entre-croisent dans toutes les directions, traversent le foyer et vont se perdre dans les espaces intermusculaires voisins; leurs réactions histo-chimiques, leurs aspects, leurs rapports ne permettent pas de douter de l'origine conjonctive et de l'état embryonnaire de pareils éléments; souvent, dans

les mailles du réseau ou accolées à une fibrille connective, on découvre quelques cellules fusiformes, à protoplasma abondant, sans striation, à noyau assez volumineux ; la situa-

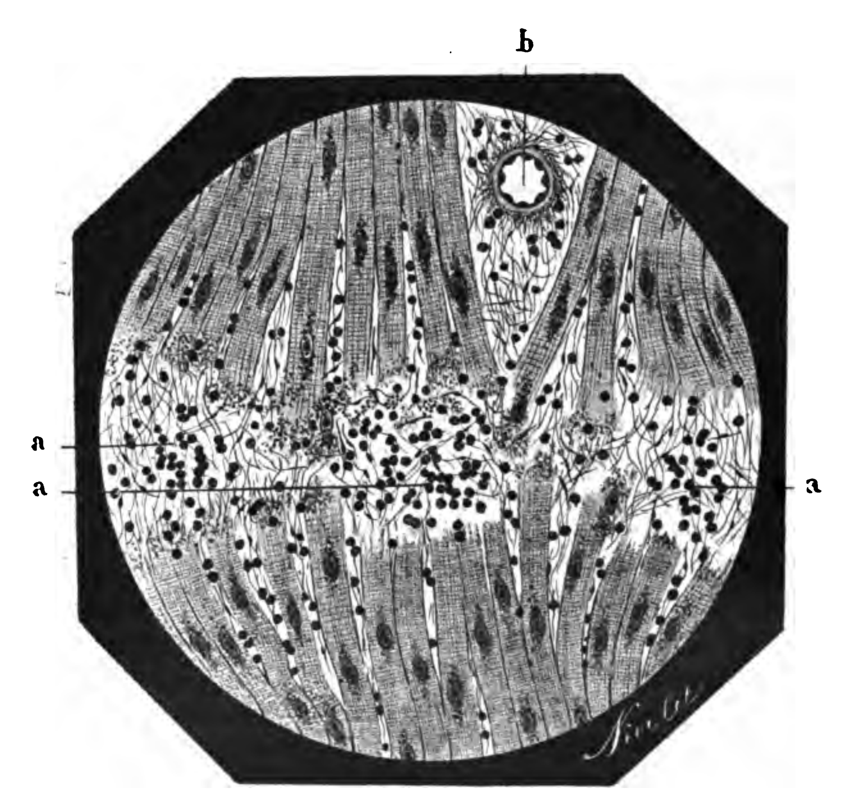


Fig. 2 (Obj. 8, ocul. 4, Reichert).

Ulcérations interstitielles ; myocardite diphtéritique aiguë en foyers.

a, a, a, Foyers de myocardite interstitielle constitués surtout par des fibrilles conjonctives jeunes entre-croisées dans tous les sens et tous les plans, par des cellules conjonctives jeunes fusiformes et à prolongements, par des cellules embryonnaires et par des débris granuleux de cellules cardiaques disloquées et écrasées par des prolongements dans leurs interstices des foyers inflammatoires conjonctives.

b, Vaisseau atteint de périartérite accusée, mais sans endartérite.

tion de pareils éléments, leurs prolongements rappellent forcément les cellules du tissu conjonctif lâche si bien décrites par Ranvier et Renaut. Les autres cellules du foyer sont surtout des cellules embryonnaires, d'origine plus ou moins sûrement lymphatique. Le foyer ainsi constitué écarte les

fibres contractiles voisines, mais cette dissociation a des limites, et la cellule musculaire ne tarde pas à s'atrophier fibrille par fibrille, comme détruite morceau par morceau; il n'est pas rare de voir à la périphérie de pareils foyers un élément musculaire dont les fibrilles constitutives vont, en s'effilochant pour ainsi dire, se perdre dans la masse centrale du foyer; toutes les fibrilles restantes conservent le plus souvent parfaitement intacte leur striation et leur protoplasma sans granulations; la cellule n'est donc pas malade par elle-même, elle disparaît par un mécanisme de simple atrophie, gênée et comme écrasée par un foyer inflammatoire qui s'étend et détruit tout autour de lui. Quoique l'inflammation procède surtout par foyers disséminés çà et là, on peut voir que tous les espaces intermusculaires sont frappés; partout, lorsque les coupes très minces permettent de scruter, pour ainsi dire, chaque intervalle séparant un groupe de cellules musculaires, on retrouve à un fort grossissement quelques fibrilles connectives, quelques cellules embryonnaires, lymphoïdes ou conjonctives (Pl. II), qui marquent la présence de l'inflammation interstitielle; il ne s'agit pas du tissu conjonctif normal, adulte, tissu fasciculant du myocarde (Renaut et son élève Durand), mais bien de minces et délicates fibrilles disposées sans ordre, au hasard de l'inflammation, avec beaucoup de cellules jeunes. Il est de mode actuellement de faire jouer à l'endartérite oblitérante un rôle prédominant, dans toute maladie infectieuse aiguë : rôle qui persiste après la guérison sous le nom d'artério-sclérose consécutive à une affection microbienne antérieure. Dans nos examens microscopiques, l'inflammation interstitielle était souvent très accusée autour de la périartère, de la tunique adventice du vaisseau; mais nous avons toujours vu l'intégrité souvent absolue de l'endartère, et la conservation parfaite des noyaux endothéliaux qui, sur une coupe bien perpendiculaire, faisaient une saillie régulière et d'un bel aspect dans l'intérieur même de l'artériole. Or, il faut distinguer entre périartérite et endartérite; la périartérite est bien plutôt une inflammation du tissu interstitiel périvasculaire; l'endartérite seule doit caractériser un processus inflammatoire quelconque d'ordre vas-

culaire. En vertu de cette distinction fondamentale, nous sommes autorisés à refuser toute origine vasculaire à l'inflammation diphtéritique que nous étudions. Quant aux lésions nerveuses, elles n'ont jamais été constatées par un certain nombre d'auteurs (Leyden, Unruh, Hochhaus); nous-mêmes, dans plusieurs cas, nous avons trouvé le système nerveux périphérique ou central absolument sain. Pour conclure, nous dirons donc que la diphtérie provoque dans le myocarde une lésion d'ordre inflammatoire puisqu'elle amène la néoformation d'éléments jeunes, cellulaires ou non cellulaires, et c'est là le caractère classique, admis par tous, de l'inflammation, quel que soit d'ailleurs son mécanisme intime; cette lésion est interstitielle, indépendante des vaisseaux et du système nerveux. *Au point de vue anatomo-pathologique pur, la myocardite diphtéritique est donc une myocardite interstitielle, le plus souvent nodulaire.*

II. — *Signes cliniques.* — Cette complication cardiaque de la diphtérie se rencontre surtout à la suite d'une angine moyenne qui a suivi son cours régulier (bien souvent cependant, les membranes qui étaient tombées ont réapparu pour disparaître vite). La gorge est parfaitement nette. Le malade se croit guéri; le médecin confiant l'autorise à se lever. Alors souvent, à l'occasion des premiers mouvements, survient une syncope, phénomène grave qui marque le début appréciable de l'affection jusque-là insidieuse. Puis, le malade pâlit d'une pâleur spéciale.

Nous avons constaté, dès le début de la complication, ce teint jaune blafard qui rappelle la pâleur cadavérique; le malade, que nous avions quitté la veille avec le visage rosé comme l'est celui d'un convalescent en bonne évolution, nous apparaissait, le lendemain, pâle comme la mort, au milieu de ses camarades. C'est là un phénomène solennel, qui nous a souvent fait reconnaître le début même de la complication, comme si le cœur, incapable de chasser le sang jusque dans

1. Dr Heinrich Hochhaus, *Ueber diphteritische Lähmungen.* (*Virch. Archiv*, mai 1891.)

les dernières artérioles, ne vascularisait plus suffisamment la face, absolument comme dans l'insuffisance aortique avec sa pâleur spéciale ; cette décoloration s'exagère beaucoup sous l'influence du moindre mouvement, l'action de s'asseoir, si bien que le malade paraît toujours en imminence de syncope. A la pâleur se joint une faiblesse musculaire extrême, une apathie considérable qui gêne beaucoup l'alimentation et rend l'enfant incapable de satisfaire même les besoins les plus naturels de la nutrition, comme s'il pressentait que le plus petit effort peut lui devenir fatal; il est réfractaire à tout changement de position et garde obstinément le décubitus dorsal.

Souvent aussi surviennent des troubles digestifs bizarres : coliques sourdes exagérées par la pression au niveau de l'épigastre, quelques crises diarrhéiques, vomissements faciles ressemblant à de simples régurgitations qui amènent des aliments imparfaitement digérés et souvent du lait non caillé; d'ailleurs, ces troubles digestifs sont légers, surtout marqués au début des accidents, et passent souvent inaperçus. Les symptômes observés du côté du cœur et du pouls, par leur importance et leurs caractères suggestifs, nous montrent bien que là sont le danger et toute la maladie. D'emblée, le pouls devient remarquablement faible, sans tension, comme vide (Leerwerden, Unruh); on n'y constate que de très rares intermittences, mais bien plutôt une irrégularité considérable qui affecte tous les types possible d'arythmie, appréciables surtout à l'auscultation du cœur; le plus souvent, les contractions cardiaques sont inégales comme vitesse et comme amplitude, légèrement tachycardiques, c'est le *delirium cordis* des auteurs. D'autres fois, il s'agit d'arythmies régulières, mais alors tous les types peuvent se rencontrer : tachycardie, brachycardie, rythme de galop à bruit surajouté très avancé dans la diastole, rythme digitalique ; à ce propos, Potain comparait le cœur d'une observation du travail de Dubrissay à celui sous l'influence de la digitale, nous-mêmes nous en avons observé un cas très net. Bref, le cœur est très irrégulier, et, chose singulière, ces différents types d'arythmie peuvent se succéder à quelques jours d'intervalle chez le même sujet, — nous avons vu souvent alterner le rythme de galop avec un *delirium*

cordis très marqué. Les modifications des urines sont très importantes ; l'albumine « réapparaît » ; nous disons « réapparaît », car (Unruh) il s'agit d'une albumine nouvelle, et non de l'albumine fébrile, dyscrasique du début, qui a souvent disparu depuis plusieurs jours ; avec les signes du mauvais fonctionnement du cœur, les urines redeviennent rares, troubles, déposent abondamment et précipitent par l'acide azotique une albumine souvent dense, grisâtre, rétractile.

Arrivée à ce stade, l'affection peut régresser. Si l'état s'aggrave, rapidement les signes d'asystolie aiguë se précisent. Unruh insiste beaucoup sur l'augmentation de la matité cardiaque pour le diagnostic de la dilatation aiguë, matité qui s'exagère surtout dans le sens transversal ; ce moyen ne nous a donné que des résultats médiocres chez l'enfant où la percussion est difficile, et les causes d'erreur nombreuses. Nous croyons plus facile l'examen même de la pointe qui, au lieu d'être soulevée par un choc unique, avec maximum très net au siège habituel, présente une série d'ondulations successives dans une étendue de plusieurs travers de doigt et même jusqu'au voisinage du bord droit du sternum et de l'appendice xyphoïde ; ce phénomène rappelle à la fois la faiblesse des contractions cardiaques et la distension des ventricules, souvent aussi perceptible à la vue qu'au toucher. A cette période, la tachycardie devient excessive ; assez fréquemment, on entend à l'auscultation un souffle systolique, doux, maximum à la pointe, ayant une certaine tendance à se propager dans l'aisselle ; ce souffle, comme le montrent l'évolution ultérieure et la vérification anatomique, doit être rattaché à une insuffisance fonctionnelle, symptomatique de la dilatation ventriculaire.

Cette période de dilatation aiguë du cœur va augmenter sous les phénomènes asystoliques précédents : urines très rares, très troubles, fortement albumineuses, vomissements alimentaires et bilieux, œdèmes malléolaire ou prétibial, parfois même anasarque généralisé avec ascite et hydrothorax (Unruh). Il nous sera permis de faire remarquer qu'il est bien difficile d'expliquer de pareils cas par une simple névrite. Parfois aussi, l'enfant accuse quelques troubles dyspnéiques, mais ces troubles n'existent qu'à une période avancée de la

maladie, souvent quelques heures avant la mort; l'enfant a soif d'air, et son oppression ressemble absolument à celle de certains cardiaques arrivés à une période asystolique avancée, dont le poumon est congestionné, et le bulbe fâcheusement excité par un sang très mal oxygéné. D'ailleurs, ces troubles dyspnéiques manquent souvent jusqu'à la fin.

Dans ces cas de myocardite interstitielle diphtérique arrivés à un tel degré, la mort est presque la règle; le plus souvent, l'enfant est emporté brusquement par une syncope, à la suite d'un effort insignifiant, l'action de s'asseoir sur son lit ou d'avaler quelques gorgées de liquide. Plus rarement, la mort arrive par affaiblissement progressif; quelquefois, elle est hâtée par une complication intercurrente; dans un de nos cas, il s'agissait d'une pneumonie aiguë développée insidieusement dans le cours même de la myocardite; cliniquement, elle ne se déclare que par une dyspnée intense; à l'autopsie nous trouvions un noyau suppuré situé au centre même du parenchyme pulmonaire.

Le *pronostic* est donc souvent mortel. Mais, hâtons-nous de le dire, nous avons observé pour notre part au moins 10 cas terminés par guérison, où l'on était parfaitement autorisé à admettre une myocardite en évolution. Mais nous ne saurions faire trop de réserves pour le pronostic ultérieur; actuellement, l'attention est appelée du côté des reliquats inflammatoires que peut laisser dans le myocarde une maladie infectieuse quelconque; Landouzy et Siredey ont publié des faits très intéressants au sujet des altérations myocarditiques post-typhoïdiques (*Revue de médecine*, 1885, 1887); pour notre part, nous ne doutons pas, à cause de quelques observations faites dans la clientèle privée et encore uniquement cliniques, qu'on trouvera, si l'on veut chercher dans ce sens, des cas de myocardite chronique interstitielle consécutive à une inflammation aiguë diphtéritique du tissu conjonctif du myocarde, vieille déjà de plusieurs années.

Le *diagnostic* de cette complication des diphtéries graves sera, en général, facile. Il faudra d'abord se garder de voir trop aisément la myocardite diphtéritique, et se rappeler avec quelle facilité le cœur d'un enfant convalescent devient faci-

lement ralenti, voire même légèrement irrégulier avec quelques intermittences ou un faible degré de tachycardie.

Mais il existe des phénomènes cardiaques sérieux. S'agit-il d'une myocardite interstitielle véritable, ou bien de la forme cardio-pulmonaire de la paralysie diphtéritique? Là, le diagnostic est plus difficile, et il nous sera malaisé de résoudre complètement la question, car nous croyons, avec Leyden, Unruh, Hayem et son élève Huguenin, que cette fameuse paralysie cardio-pulmonaire, caractérisée par des troubles cardiaques, digestifs et dyspnéiques, est en très grande partie constituée aux dépens de la myocardite elle-même ; nous reprocherons aux auteurs qui parlent de névrite du pneumogastrique ou d'altérations bulbaires pour expliquer une pareille symptomatologie, de n'avoir pas fait suivre leurs descriptions cliniques d'examens anatomiques et microscopiques (Gullat, thèse inaugurale, Paris, 1881 ; mémoire de Süss ; travail de Dubrisay ; leçons cliniques de Cadet de Gassicourt) ; nous ne nous souvenons que de 3 observations données par ce dernier auteur, où l'examen microscopique des nerfs, du bulbe, des racines rachidiennes a été fait par Gombault, et encore le myocarde n'a été examiné que dans un seul cas ; nous remarquerons, de plus, que, s'il a été trouvé sain, le bulbe et le pneumogastrique l'étaient aussi. Avec de pareils éléments de critique, il nous est très difficile de dire ce qui appartient à la paralysie véritable ou à la myocardite dans les observations des auteurs anciens ; on s'était bien occupé d'expliquer pareils accidents par l'endocardite ou la thrombose cardiaque, mais, jusqu'à ces dernières années, on regardait le myocarde comme sûrement intact. Nous croyons, pour notre part, à l'existence d'une paralysie cardiaque véritable, mais elle est moins fréquente qu'on ne l'a écrit. Si l'on examine attentivement les observations les plus probantes de cette paralysie cardio-pulmonaire des auteurs, on trouve que les phénomènes dyspnéiques sont très importants : paralysie du diaphragme et des muscles de Reissessen, gêne de l'inspiration, accumulation des mucosités bronchiques dans la trachée et même les bronchioles, d'où cyanose périphérique marquée ; toux spéciale, dite paralytique (Cadet de Gassicourt) ; mort par asphyxie progressive.

Ce sont là autant de phénomènes d'ordre pulmonaire que nous n'avons jamais rencontrés dans nos observations et les observations analogues de Leyden, Unruh, etc. Les troubles digestifs se font remarquer d'emblée par leur intensité : vomissements, douleurs abdominales intenses et généralisées. Enfin, les troubles cardiaques, peut-être moins accusés que ceux se passant dans la sphère digestive ou pulmonaire, consistent surtout en ralentissement ou accélération du pouls ; deux phénomènes qui paraissent être d'ordre paralytique plus sûrement que les arythmies décrites plus haut. Nous rappellerons aussi que souvent ces accidents graves font suite à une paralysie diphtérique absolument généralisée (troubles marqués de la déglutition et de la phonation, troubles de la vue, ataxie des membres) ; dans nos observations, les phénomènes parétiques proprement dits étaient le plus souvent limités au voile du palais. Ce sont là autant d'éléments qui peuvent servir à différencier la myocardite de la forme cardio-pulmonaire des auteurs ; mais, pour avoir une solution définitive, il faut que désormais on accorde plus d'importance au myocarde afin de bien préciser ce qui appartient aux nerfs, ce qui appartient au cœur. Les limites de ce mémoire uniquement consacré à la myocardite ne nous permettent pas de rappeler toute l'histoire des paralysies diphtériques, et de tracer une critique complète des faits publiés.

Il nous resterait à préciser nettement les *conditions étiologiques* de la myocardite diphtéritique, et à dire son mécanisme ; nous nous proposons de revenir ultérieurement sur ce sujet, si les expériences que nous avons instituées nous donnent des résultats sérieux.

Cette complication de la diphtérie éclate toujours pendant la convalescence, à la suite d'une angine grave, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. Ce n'est pas un accident fréquent, bien moins fréquent que ne le pense Huguenin, surtout parce que nous ne regardons pas comme tel l'altération parenchymateuse décrite par cet auteur. Sur 500 diphtériques, nous l'avons notée 22 fois dont 5 autopsies et 10 guérisons ; les 7 autres cas se rapportent à des malades morts, mais dont l'autopsie n'a pu être pratiquée parce que

les parents ont réclamé leurs enfants en voyant l'état s'aggraver.

Quant *au traitement*, le point fondamental est de condamner le malade à un repos absolu dès l'apparition des premiers signes de l'asthénie cardiaque ; le moindre effort peut entraîner une syncope mortelle. Puis le régime lacté presque exclusif, la digitale, la caféine, les toniques généraux, les stimulants, et en particulier le camphre ($0^{gr},50$ à 1 gramme dans un julep gommeux de 100 grammes), permettront au myocarde de résister efficacement, si l'inflammation n'est ni assez avancée ni assez diffuse pour rendre illusoire toute thérapeutique.

V

CARACTÈRES HISTOLOGIQUES DIFFÉRENTIELS

DE LA PARALYSIE GÉNÉRALE

CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE DES PARALYSIES GÉNÉRALES

Par M. le Dr **M. KLIPPEL**

Chef de laboratoire de la Faculté de médecine.

Notre intention est ici de démontrer que, quel que soit l'aspect clinique sous lequel s'est présenté un malade, qualifié nettement de paralytique général, soupçonné seulement de cette affection, ou rangé dans un autre groupe clinique, il est possible histologiquement, après examen minutieux des lésions, en réunissant un faisceau de preuves et d'arguments tirés de l'observation microscopique, de démontrer qu'il est possible, grâce à ces données, d'affirmer ou de nier la paralysie générale ; en d'autres termes, indépendamment d'érosions, qui sont lésions contingentes, d'arriver à une conclusion positive. C'est dire qu'il existe des lésions dont l'ensemble est pathognomonique de la paralysie générale, des lésions que ne produit aucune autre affection.

Celles-ci sont même appréciables dès les premiers stades de la maladie : à la clinique de Sainte-Anne, nous avons vu des malades emportés par une complication brusque au début de l'affection qui nous occupe, affection diagnostiquée à coup sûr, bien qu'elle ne fût qu'à son premier stade, et où nous avons pu retrouver les mêmes lésions caractéristiques.

Sans insister sur l'intérêt scientifique que présente la possibilité de ces constatations, nous rappellerons que, s'il est des

cas où personne ne peut hésiter à reconnaître une paralysie générale, il en est d'autres très nombreux où telle circonstance, l'âge du malade, l'évolution de la maladie, une forme incomplète, une forme à délire vésanique impose quelquefois des restrictions et motive un diagnostic incertain. C'est dans ces cas qu'un critérium anatomique devient utile pour constituer l'histoire de la maladie et la classer dans une statistique en la définissant rigoureusement.

D'autres fois la présence de tel ou tel symptôme, attestant une localisation précise dans un département de l'encéphale, fait incliner l'opinion vers une lésion locale avec symptômes qualifiés de pseudo-paralysie générale, et à l'heure actuelle on discute encore sur le point de savoir où commence et où finit ce syndrome. Un diagnostic histologique précis s'impose pour résoudre une question encore si obscure.

Parmi toutes les maladies mentales qui peuvent simuler la paralysie générale, quelquefois cliniquement, comme au point de vue microscopique, il faut citer les démences séniles, l'alcoolisme chronique, les démences secondaires, des lésions en foyers multiples.

Les lésions histologiques sont dans ces maladies, nous parlons des cas où il n'y a ni érosion ni ramollissement, permettant une classification à l'œil nu, assez analogues pour mériter un diagnostic différentiel.

Après examen de cinquante autopsies, nous allons essayer de résumer les lésions de la paralysie générale en les opposant en particulier à celles de certaines démences séniles. Ensuite, en possession d'un moyen de jugement, nous tenterons une classification des paralysies générales et de faire nettement le départ des maladies qui rentrent dans ce cadre, et de celles qui constituent les pseudo-paralysies.

I

On rencontre dans l'écorce cérébrale : 1° des cellules nerveuses autour desquelles on trouve des cellules rondes que nous considérons comme des cellules de remplacement ;

2° Des tubes nerveux ;

3° De la névroglie ;

4° Des vaisseaux.

1° *Caractères tirés de l'état des cellules cérébrales.* — Les cellules nerveuses forment cinq couches distinctes par leur forme, leur dimension, leur disposition.

La paralysie générale frappe surtout les cellules des couches supérieures qui se détruisent rapidement, faisant place à un processus vasculaire et plus tard scléreux. Les cellules des rangées inférieures sont également lésées, mais souvent non déformées et détruites comme dans les parties supérieures de l'écorce. Dans la démence sénile les grandes cellules pyramidales sont aussi atteintes que les autres, leurs lésions sont aussi et même plus profondes.

Dans la première de ces maladies on observe des altérations variées et multiples, qu'on peut dire polymorphes. L'atrophie y est moindre, la dégénérescence l'emporte. Souvent les granulations du protoplasma sont de petit volume : on voit des fines granulations graisseuses et très peu de grosses granulations ocreuses. Cependant il y a des cas où celles-ci sont presque aussi volumineuses que dans la démence sénile : il s'agit d'exception et jusqu'ici nous n'avons jamais vu les granulations remplir tout le protoplasma sous la forme confluente occupant également les prolongements dans les cellules et dans les limites où on peut les suivre.

Les noyaux sont granuleux et en état de dégénérescence plutôt qu'en état d'atrophie.

On rencontre quelquefois des vacuoles dans le protoplasma et le noyau.

On voit également la dégénérescence vitreuse, la nécrose de coagulation, la coloration uniforme et intense du protoplasma par l'éosine, l'absence de noyau et de striation, la dégénérescence scléreuse.

Et souvent toutes ces lésions sont éparses et diffuses chez un même malade revêtant ainsi un caractère d'altération polymorphe. Mais une autre lésion différentielle à signaler est la prolifération des cellules rondes voisines de la cellule nerveuse, de ces cellules qu'en général on ne rencontre, à l'état normal, sur une coupe mince, qu'au nombre d'une ou deux,

autour des grandes cellules pyramidales et qui avoisinent l'espace lymphatique qui l'entoure. Cette prolifération, qui semble l'analogue de celles des corpuscules musculaires dans les dégénérescences, aboutit à l'envahissement de la cellule pyramidale, en voie de destruction, par des éléments ronds, petits, à protoplasma clair, à noyaux bien colorés, qui quelquefois pénètrent dans le protoplasma de l'élément noble, contribuant ainsi à sa destruction. De la sorte on voit çà et là des amas de ces cellules ou noyaux qui entourent et recouvrent une cellule nerveuse.

L'altération portant sur les mêmes éléments dans la démence sénile est beaucoup plus simple. Elle se résume en deux mots : atrophie et infiltration granuleuse.

Tandis que, dans la paralysie générale, on voit la tuméfaction, l'augmentation de volume au début de la maladie, des grandes cellules pyramidales, c'est l'atrophie, et l'atrophie très intense, réduisant le corps cellulaire au tiers de son volume, modifiant sa forme, que l'on observe ici.

Différence importante : on voit de très grosses granulations ocreuses. Celles-ci sont en amas, mais bien souvent elles sont confluentes et transforment l'élément en un corps granuleux, où l'on constate encore la forme triangulaire et où l'on reconnaît aussi le noyau en partie masqué.

Jamais, pour ainsi dire, ce volume, ce nombre des granulations ocreuses ne se rencontre dans la paralysie générale, marquée par un processus destructif bien plus aigu ; signalons encore comme possible l'infiltration calcaire. Les cellules rondes environnantes, dont nous avons parlé, ne sont ici nullement proliférées, mais atrophiées, même absentes, et présentant aussi des granulations ocreuses.

Les noyaux participent à l'atrophie pigmentaire du protoplasma.

2° *Caractères tirés des lésions des tubes à myéline de l'écorce.* — A côté des cellules différenciées de l'écorce, on trouve un autre élément noble, les tubes nerveux, y formant de riches réseaux.

Nous avons tenté de distinguer des couches différentes de ces réseaux corticaux, comme cela a été fait pour les rangées

de cellules cérébrales. Et tandis qu'on décrit cinq rangs de cellules sur une coupe de l'écorce (Meynert), nous croyons qu'on peut distinguer trois couches de tubes nerveux.

La première, la supérieure, est constituée par des tubes à directions parallèles aux méninges. Cette zone, très étroite, est immédiatement au-dessous de la pie-mère. Les tubes y sont assez gros pour qu'on puisse y reconnaître une enveloppe de myéline assez épaisse, entourant le cylindre d'axe, et la bien colorer par l'acide osmique.

Au-dessous de cette couche, on en trouve une autre, beaucoup plus étendue, mais composée par un réseau de fibres extrêmement fines et disposées dans tous les sens, présentant par conséquent des caractères tout à fait opposés à ceux de la zone précédente.

En se rapprochant de la substance blanche, on trouve la troisième couche, qui est composée de tubes très gros, les uns ascendants, perpendiculaires aux méninges, les autres transversaux, parallèles à ceux-ci ; d'où un réseau à larges mailles quadrilatères.

A la partie inférieure, les fibres ascendantes sont groupées en faisceaux de cinq à six fibres juxtaposées et écartés les uns des autres.

Nous avons insisté ailleurs[1] sur l'importance des lésions pathologiques de ces fibres, en les considérant comme des moyens d'union anatomique et fonctionnelle entre des régions différentes de l'écorce, et l'on conçoit facilement l'importance de leur lésion et de leur rupture dans les maladies mentales. Il suffira de rappeler que leur destruction doit entraîner la dissociation fonctionnelle de départements corticaux plus ou moins voisins.

Les différences de lésions dans les maladies qui nous occupent sont délicates à saisir. Nous avons cru reconnaître que, dans la paralysie générale, la destruction est plus complète, frappant à la fois les grosses fibres et le réseau plus ténu, tandis que dans la démence sénile ce sont surtout les plus grosses

1. *Bulletins de la Société anatomique*, décembre 1889. — *Revue d'hypnologie* 1890. — *Médecine moderne*, 11 septembre 1890.

fibres qui disparaissent les premières, et toujours en partie seulement.

3° *Caractères tirés des lésions des vaisseaux de l'écorce.* — Bien que nous considérions les lésions vasculaires comme consécutives à celles des éléments nobles précités, il est certain que leur différence de lésions dans les deux maladies sont le meilleur moyen de diagnostic différentiel histologique et, en accordant une telle importance à ces lésions dans la paralysie générale, nous sommes d'accord avec l'importance que leur attribue Mendel. Mais nous devons faire cette restriction : à condition de ne pas envisager cette lésion dans un foyer de ramollissement de la démence sénile. Dans ce dernier cas, les lésions sont identiques dans les deux maladies.

Or, notons-le encore, ce n'est pas dans un foyer d'érosion corticale que nous observons la lésion au cours de la paralysie générale. En l'absence de toute érosion, et dès le début de la maladie, la lésion dont nous allons parler existe dans la paralysie générale. Nouvelle justification de son importance quasi pathognomonique :

Nous avons trouvé dans l'écorce trois sortes de divisions artérielles et capillaires :

A. Des artérioles ayant une tunique moyenne, dont les noyaux sont transversaux et allongés.

B. Des subdivisions de ces dernières branches se faisant par trois rameaux cheminant d'abord parallèlement. Ici plus de tunique moyenne : les noyaux des cellules endothéliales sont légèrement ovoïdes et très gros, le grand axe étant dirigé parallèlement à l'axe du vaisseau.

C. De fins capillaires, environ du quart de diamètre des précédents, ayant des noyaux alternes placés ici sur les bords, noyaux extrêmement allongés et parallèles à l'axe des vaisseaux.

Un premier caractère qui distingue la paralysie générale des autres maladies est la vascularisation extrêmement prononcée du tissu, du fait de néoformation vasculaire dont on peut quelquefois surprendre le processus vaso-formateur.

Dans la démence sénile, les vaisseaux sont plutôt en état d'atrophie.

Mais la lésion principale doit être cherchée dans les artérioles à tunique moyenne.

Une diapédèse considérable, confluente souvent, ne permettant plus de constater les détails signalés plus haut, voilà ce qui caractérise la paralysie générale, et cela dans des points où il n'est pas de lésion à l'œil nu, et cela dans les premières phases de l'affection.

Les lésions des divisions de second et de troisième ordre sont infiniment moins nettes.

Dans la démence sénile, en dehors des foyers possibles de ramollissement, où on ne voit rien de semblable, au lieu d'une diapédèse, c'est une dégénérescence qu'on observe surtout; les artérioles, où l'on peut souvent reconnaître les noyaux transversaux, sont remplis dans leur tunique externe et moyenne d'amas granuleux, ayant absolument les mêmes caractères que ceux qui infiltrent les cellules. Ce sont de grosses granulations ocreuses formant des masses siégeant surtout sur les bords des vaisseaux. Si dans la paralysie générale on voit des lésions analogues, il s'agit de petits amas siégeant à côté de cellules rondes.

Dans la démence sénile surtout, on rencontre dans les ramifications de troisième ordre de petits amas granuleux.

La diapédèse et la lésion des vaisseaux de second ordre sont moins facilement appréciables.

4° *Caractères tirés des lésions de la névroglie.* — Les lésions de la névroglie, si l'on fait abstraction des cellules rondes que nous qualifions de cellules de remplacement, si l'on fait abstraction des lésions vasculaires, sont d'une constatation délicate[1]. D'ailleurs, ce n'est pas au début ni dans les formes où il n'y a pas d'érosion qu'on les constate, mais seulement plus tardivement lorsqu'il y a des adhérences et un processus tendant vers la cicatrisation. Aussi nous nous bornerons à signaler cette lésion comme jouant un rôle important à certains stades de la maladie, mais peu propre à différencier les cas que nous avons en vue. C'est aux éléments nobles, cellules et tubes

1. L'emploi de la safranine nous a donné les meilleurs résultats de recherches.

nerveux, aux lésions vasculaires, qui sont d'un autre ordre que la sclérose, qu'il faut s'adresser.

5° *Caractères tirés des lésions de la substance blanche, de la moelle et des nerfs.* — A côté de la prolifération névroglique on trouve, en ce qui touche la paralysie générale, et cela dans bien des cas, dans les faisceaux sous-corticaux, des destructions très marquées, attestées par la raréfaction des éléments anatomiques, par l'altération profonde des vaisseaux. La présence d'une grande quantité de corps arrondis, les uns très volumineux, les autres plus petits, est un bon élément différentiel en faveur de la paralysie générale où les lésions sont plus rapides et les résorptions moins actives. Ces corps arrondis, disséminés, ne sont pas constitués par des granulations graisseuses : on les trouve formés d'une substance presque amorphe semblant résulter d'une émulsion extrêmement fine, comme poussiéreuse. On n'y voit pas non plus l'éclat brillant ni les cercles concentriques des corps dits amyloïdes. Par le carmin, ils ont une coloration plus claire que le reste du tissu. L'acide osmique les colore d'abord en jaune, le reste étant grisâtre, puis, si l'on prolonge l'action, on les voit devenir noirs. La safranine leur donne une teinte lie de vin plus claire que le reste du tissu. Il s'agit sans doute d'amas de myéline dégénérée en rapport avec une destruction considérable de tubes nerveux, tubes qui, ainsi qu'on le sait, ne présentent pas ici de gaines spéciales.

Les lésions de la moelle sont diffuses, et attestent un processus dégénératif subaigu ; l'atrophie scléreuse domine dans les démences séniles.

Enfin, dans les nerfs périphériques des paralytiques généraux, il nous est arrivé assez souvent de trouver des dégénérescences[1] en activité qu'on trouve beaucoup moins évidentes dans la sénilité.

II

On peut tirer, de ce qui vient d'être exposé, cette conclusion que la paralysie générale se révèle au microscope par des

1. *Loco cit.*

lésions spéciales, et dont l'ensemble peut servir à la différencier.

Il est souvent important, en l'absence de certitude clinique, de caractères anatomiques microscopiques, de pouvoir dire que tel malade était ou n'était pas paralytique général. Dans un cas où il existait un délire des grandeurs de forme mobile, absurde, incohérente, mais où, malgré ces caractères si spéciaux de la mégalomanie, la très longue durée de la maladie, etc., avait éloigné le diagnostic clinique de paralysie générale, mais sans certitude absolue, nous avons pu nier cette affection par l'absence des lésions caractéristiques, et de même dans nombre de pseudo-paralysies générales, qui n'ont avec l'affection précédente que des analogies éloignées, et qui sont, non des formes, mais des maladies différentes.

Dans cet ordre d'idées, et en tenant compte des lésions cérébrales surajoutées, nous pensons pouvoir faire une triple division dans le domaine qui nous occupe. Un premier groupe comprend les paralysies générales proprement dites, quelles que soient leur marche clinique et leur forme. Ce sont celles où l'on trouve les lésions que nous venons d'indiquer et rien que ces lésions. Un second groupe comprend les paralysies *générales associées*, c'est-à-dire compliquées d'autres lésions cérébrales (athérome, gomme, etc.), que nous ne rangeons pas dans le groupe suivant, puisqu'on trouve, en outre, les lésions du groupe précédent, caractéristiques de la maladie. Un troisième groupe comprend des pseudo-paralysies générales, où les lésions associées du second groupe existent seules sans présenter celles du premier.

A. — PARALYSIES GÉNÉRALES PROPREMENT DITES

Les lésions caractéristiques et différentielles dont nous avons parlé, nous les avons retrouvées d'abord dans tous les cas où la maladie était cliniquement déjà incontestable, avec sa forme classique. En second lieu, nous les avons retrouvées identiques, dans des formes lentes et incomplètes, se montrant particulièrement chez la femme, peu prédisposée à la maladie, et chez laquelle, ainsi qu'on sait, il n'est pas rare d'observer

des formes plus incomplètes et plus lentes que chez l'homme.

Dans un cas de ce genre, la maladie avait d'abord pris le masque d'un délire des persécutions à symptômes complets, avec choix d'un persécuteur, etc., et le diagnostic clinique de paralysie générale ne fut soupçonné que quelques mois après. La malade mourut avec des eschares. Le cerveau ne présentait, pour ainsi dire, pas de lésion à l'œil nu.

Une autre malade offrant le tableau d'une folie religieuse, passant son temps à genoux, à réciter des prières, qui mourut brusquement, et chez laquelle la paralysie générale n'avait pas été soupçonnée, nous offrit les mêmes lésions histologiques, en l'absence de toute érosion des couches corticales.

En troisième lieu, les mêmes lésions nous furent révélées histologiquement dans quelques cas où l'on eût volontiers posé le diagnostic de pseudo-paralysie générale, comme par exemple chez des malades alcooliques où la démence prédominait et où la marche fut lente, et où cependant il ne pouvait être question de pseudo-paralysie, puisque les mêmes lésions existaient et révélaient une seule et même maladie.

B. — PARALYSIES GÉNÉRALES ASSOCIÉES

Dans un cas, c'étaient des lésions syphilitiques intra-craniennes, associées à celles de la paralysie générale, dont voici le résumé :

Homme de 47 ans, employé de commerce, entré à la clinique le 2 avril 1890, mort le 4 avril 1891. Il avait eu la syphilis. Il présentait des accidents cérébraux semblant impliquer le développement de la paralysie générale. Idées de grandeur multiples, mobiles, incohérentes, actes désordonnés et violents. Il se déclarait l'envoyé de Dieu, devait rendre Strasbourg à la France, se disait un merveilleux poète, etc., etc.

De plus, il présentait du ptosis avec strabisme du côté gauche, datant du début de sa maladie.

Il fut considéré comme atteint de pseudo-paralysie générale.

Or, l'autopsie montra des lésions syphilitiques de la base du crâne, mais il y avait en plus des lésions apparentes au

microscope seulement, et disséminées dans toute l'écorce corticale, n'ayant aucun caractère spécifique et telles que nous les avons trouvées chez nos paralytiques généraux les plus classiques.

On trouvait comme lésions syphilitiques des artérites de la base sous forme de masses gommeuses au niveau des carotides et de l'hexagone de Willis, masses composées de cellules rondes et n'ayant pas subi la dégénérescence calcaire. Il y avait de plus, au centre de la protubérance, une lésion en foyer, de même nature. On ne constatait pas d'épaississement des méninges, pas d'adhérence, pas d'érosion après enlèvement de ces membranes. D'un autre côté, au microscope, on trouvait au complet des lésions, des vaisseaux corticaux, des cellules cérébrales et des tubes nerveux dont nous regardons l'ensemble comme la caractéristique de la paralysie générale.

En un mot, les lésions syphilitiques, et reconnues telles, rencontrées dans le crâne, n'étaient pas isolées, et ne pouvaient s'appliquer qu'à certains symptômes présentés par le malade, le strabisme par exemple.

Les lésions diffuses et non spécifiques, au sens histologique, étaient en rapport avec les troubles psychiques.

Un tel malade ne pouvait donc être considéré comme un pseudo-paralytique général par la raison seule qu'il avait des lésions de syphilis intra-craniennes. La syphilis si manifeste avait causé ici deux ordres de lésions : des lésions spécifiques ou gommeuses, des lésions dégénératives, celles du groupe précédent non liées aux premières, mais évoluant sous l'empire de la même cause, et parallèlement.

L'exemple de ce malade, et nous en pourrions citer d'autres de même nature, nous montre qu'il existe un groupe de paralysie générale pour lequel nous proposons le nom de paralysies générales associées ou compliquées.

Il est inutile d'insister pour montrer en quoi un tel malade diffère d'un pseudo-paralytique syphilitique ; dans ce dernier cas, des lésions rencontrées à l'autopsie seraient purement spécifiques avec leur conséquence et leur retentissement, et en tout cas on ne retrouverait pas au complet les lésions de la pa-

ralysie générale vraie. D'ailleurs, cliniquement, la marche serait différente sous quelque rapport, ainsi que l'ont si bien établi M. le professeur Fournier et ses élèves.

Étant donné la coïncidence de la double lésion spécifique et dégénérative diffuse, on conçoit fort bien que la syphilis puisse produire la paralysie générale isolément sans causer de lésions spécifiques, soit intra-craniennes, soit dans d'autres organes.

Mais ici les deux lésions sont présentes simultanément, et nous disons qu'il y a paralysie générale associée ou compliquée.

S'il n'existait que des lésions spécifiques avec leurs conséquences, il s'agirait de pseudo-paralysie générale.

Si enfin les lésions communes existaient seules, nous eussions rangé notre malade dans notre premier groupe.

De même, la phtisie pulmonaire, maladie rare chez les paralytiques généraux, et à laquelle ils ne paraissent pas prédisposés secondairement, comme aux infections à streptocoque, ou à pneumocoque, mais qui, ainsi que nous avons essayé de le démontrer[1], serait à l'étiologie d'un certain nombre de paralysies générales, peut, dans des cas rares, il est vrai, rentrer dans le même groupe.

La tuberculose, en effet, dans des conditions toutes particulières et peu communes, serait susceptible de développer la maladie. Quant aux autres analogies avec la syphilis, elles sont frappantes : l'on sait en effet qu'une méningite tuberculeuse chronique de l'adulte peut simuler jusqu'à un certain point la paralysie générale.

D'autre part, et pour compléter l'analogie, nous avons pu observer un cas de tubercules des méninges, associés aux lésions de la paralysie générale dont le tableau clinique fut naturellement complet, et ne laissa pas soupçonner les tubercules, recherchés et rencontrés au microscope seulement, les lésions pulmonaires fibro-tuberculeuses et anciennes donnant l'idée de cette recherche.

1. Paralysie générale et Tuberculose pulmonaire (*Annales de psychiatrie et d'hypnologie*, 1891).

Ce dernier cas est donc un exemple de paralysie générale associée. Et de cet ensemble on peut conclure que, comme la syphilis, la tuberculose peut donner lieu à trois variétés d'affections cérébrales :

1° La tuberculose méningée chronique sous l'aspect de pseudo-paralysie générale tuberculeuse ;

2° La tuberculose méningée associée aux lésions de la paralysie générale ;

3° La paralysie générale vraie, indépendante de toute lésion tuberculeuse intra-cranienne,

Il est encore une variété d'association qui n'est pas une exception comme la précédente.

Plusieurs fois, nous avons rencontré, dans les autopsies, de l'athérome cérébral chez des paralytiques généraux. Il s'agissait généralement de malades qui étaient sur l'âge limite habituel de cette affection, mais chez lesquels on n'avait pas songé à la démence sénile à cause de la netteté des symptômes et, d'ailleurs, de la présence de méningite avec érosions typiques levant tous les doutes à l'autopsie. D'autres fois, on pouvait croire à la démence sénile, un peu précoce, il est vrai.

Il s'agissait bien là encore de formes associées de paralysie générale, et nullement de démence sénile vraie, qui pourrait être considérée, elle, comme une forme de pseudo-paralysie générale arthritique. On trouvait en effet encore ici, à côté de lésions communes du premier groupe, une lésion associée, spécifique, arthritique, si l'on veut, l'athérome cérébral et non plus la gomme ou le tubercule, comme dans les cas précédents.

On comprend, d'après ce qui précède, comment et pourquoi il faut, à côté des pseudo-paralysies générales de quelque origine qu'elles soient, et à côté de la paralysie générale typique, faire, en raison des constatations histologiques, une place aux paralysies générales associées ou compliquées et comment, à notre sens, ce serait un tort de formuler un diagnostic sur la seule constatation de lésions spécifiques telles que des gommes syphilitiques par exemple.

Cette manière de classifier et de voir nous semble d'ail-

leurs en rapport logique avec ce fait, aujourd'hui incontestable, à savoir : que la syphilis est, à l'origine de la paralysie générale, comme à celle du tabes, sans la moindre lésion spécifique permettant de révéler sa nature au microscope.

Dans la paralysie générale associée, on trouve, en effet, en plus, la gomme ou la scléro-gomme qui témoigne de la nature bien probable des lésions communes.

En d'autres termes, le fait de rencontrer chez certains paralytiques généraux des lésions autres que celles qui caractérisent nettement leur affection, et cela à côté des adultérations caractéristiques du cerveau, ne nous paraît pas sans comporter un enseignement d'étiologie.

Si la gomme et le tubercule, si l'athérome, ne peuvent à eux seuls expliquer les lésions corticales et leur diffusion, ne sont-ils pas là pour impliquer que la syphilis, la tuberculose et l'arthritisme sont susceptibles de produire et de développer la maladie qui nous occupe, à côté de leurs lésions particulières? Nous pensons avoir montré qu'il en est ainsi et, de fait, qu'en leur absence dans le crâne on peut les incriminer, soit par leur présence dans d'autres organes, soit par l'enquête étiologique montrant que le malade a eu la syphilis, ou a présenté des accidents arthritiques dans ses antécédents.

C. — DES PSEUDO-PARALYSIES GÉNÉRALES

Dans les cas que nous considérons comme des pseudo-paralysies générales, les lésions vasculaires et dégénératives nommées dans les deux groupes précédents ne se rencontrent pas, et c'est à d'autres lésions qu'il faut se reporter, si l'on veut s'expliquer la symptomatologie, l'état démentiel qu'ont présenté les malades, par exemple.

Ces différences de lésions nous paraissent suffisantes pour faire une séparation complète d'avec les deux groupes précédents où la même maladie est reconnaissable, et où la différence ne consiste qu'en éléments surajoutés, les lésions générales étant les mêmes.

Ce troisième groupe ne comprend que des maladies entiè-

rement différentes des précédentes, comme n'ayant pas de lésions comparables. Ce sont des lésions amenées par les mêmes agents pathogènes présentant, avec la maladie des deux premiers groupes, des analogies cliniques, mais parfaitement séparables, et ne pouvant être rangées dans le même cadre.

L'examen des lésions corticales d'un alcoolique chronique ayant présenté de la démence et simulé une paralysie générale ne montre pas la diapédèse vasculaire qu'on rencontre dans les deux premiers groupes, ni les autres lésions sous la même forme typique.

De même, ces lésions n'existent pas à l'état de diffusion dans le cerveau des déments séniles qui, à notre sens, peuvent rentrer souvent par leur symptomatologie dans le groupe des pseudo-paralytiques généraux. La diapédèse notamment ne se rencontre à l'état de confluence que dans les points où il existe des foyers de ramollissement.

Dans un cas de démence survenue chez un tabétique, nous n'avons pas davantage pu retrouver les lésions de la paralysie générale vraie, bien que le malade eût présenté de grandes analogies cliniques avec cette affection, et nous croyons pouvoir qualifier ce cas de pseudo-paralysie générale tabétique.

Chez un malade ayant présenté les signes d'une démence progressive à marche lente à la suite d'un traumatisme et rappelant, lui aussi, le tableau de la paralysie générale, le cerveau ne présentait ni érosions ni lésions microscopiques caractéristiques.

Comme pour les cas précédents, tout en admettant la possibilité du développement de la paralysie générale chez les tabétiques, et après traumatisme, nous croyons devoir ranger ce dernier cas dans le groupe des pseudo-paralysies générales.

Tous les exemples que nous venons de signaler nous paraissent devoir être nettement séparés de la paralysie générale, tandis que tel ou tel autre, où il existait des lésions surajoutées, nous ont paru devoir être rangés dans le cercle de cette maladie.

Des paralysies générales.

	LÉSIONS.	ÉTIOLOGIE.	SYMPTOMES.
I. — Paralysies générales proprement dites : 1° forme commune ; 2° forme fruste, lente, larvée.	Avec ou sans érosions. Lésions histologiques diffuses caractéristiques.	Hérédité. Traumatismes. Intoxications (alcoolisme). Syphilis. Arthritisme. Tuberculose.	1re Forme : symptômes classiques. 2e Forme : forme fruste, lente, larvée, quelquefois chez l'homme, souvent chez la femme (délire de persécution, religieux, etc.).
II. — Paralysies générales compliquées ou associées. (Coïncidence d'autres lésions du cerveau.)	Mêmes lésions caractéristiques associées à : 1° Gommes, méningites, artérites, syphilitiques ; 2° Athérome cérébral ; 3° Méningite tuberculeuse ; 4° Lésions d'alcoolisme ; 5° Traumatismes du crâne.	Syphilis. Arthritisme. Tuberculose. Alcoolisme. Traumatisme.	Symptômes précédents. Symptômes plus ou moins marqués des lésions associées.
III. — Pseudo-paralysies générales ou maladies cérébrales simulant la paralysie générale.	1° Lésions de la syphilis cérébrale (gommes, méningite, artérite) ; 2° Artério-sclérose avec foyers multiples : 3° Méningite tuberculeuse ; 4° Lésions de l'alcoolisme ; 5° Tabes ; 6° Pas de lésions (névroses).	Syphilis. Arthritisme. Tuberculose. Alcoolisme. Tabes. Névroses.	Symptômes de tumeurs, de paralysie et d'épilepsie partielle, de méningite, de ramollissement en foyers, de démence sénile, etc., rappelant ou simulant la paralysie générale.

Pour nous résumer, nous dirons qu'après avoir étudié les lésions corticales chez des paralytiques généraux présentant des signes cliniques classiques et des érosions caractéristiques et qui étaient, par conséquent, d'un diagnostic certain, après avoir fait cette étude sur des points où il n'existait pas d'érosion, nous servant ensuite de ces constatations, nous avons

cherché, en tenant compte des lésions, à établir différents groupes nettement délimités, et nous avons cru pouvoir en établir trois, distinguant, au point de vue histologique, des paralysies générales proprement dites, à marche rapide ou lente, à forme complète ou fruste; puis un deuxième groupe, que nous avons appelé paralysies générales associées; enfin, un troisième groupe où des lésions d'un autre ordre impliquent la dénomination de pseudo-paralysies générales.

Nous nous sommes efforcé d'établir des distinctions en les fondant, non pas sur des analogies plus ou moins évidentes, mais sur un ensemble de lésions anatomiques qui paraissent comporter une telle division.

V

NOUVELLE AUTOPSIE DE MALADIE DE MORVAN

SYRINGOMYÉLIE

Par MM. **A. JOFFROY** et **Ch. ACHARD**

Il y a un peu plus d'un an, nous avons publié dans ce recueil une observation de maladie de Morvan avec autopsie[1]. C'était la première fois qu'une étude anatomique de cette affection avait pu être faite dans des conditions satisfaisantes : elle révéla les altérations caractéristiques de la syringomyélie. Aussitôt après la publication de ce travail, une discussion s'engagea dans la presse médicale sur la manière d'interpréter les rapports qui existent entre le syndrome clinique de Morvan et la lésion cavitaire de la moelle. Cette discussion n'est pas encore épuisée aujourd'hui ; mais un certain nombre de faits sont venus, depuis une année, déposer en faveur de l'opinion que nous avions émise. Nous-mêmes, nous avons eu l'occasion d'observer un nouveau fait analogue au premier et qui le confirme absolument. L'un de nous a déjà présenté à la Société médicale des hôpitaux la main et la moelle de ce second cas, se bornant de la sorte à faire constater la coexistence du tableau clinique de la maladie de Morvan avec les lésions de la syringomyélie[2]. Ce sont les détails de cette observation que nous allons publier ; ils nous fourniront la matière de quelques remarques

1. A. Joffroy et Ch. Achard, *Un cas de maladie de Morvan avec autopsie. Arch. de méd. exp.*, 1er juillet 1890, page 540.
2. A. Joffroy, *Nouvelle autopsie de maladie de Morvan. Syringomyélie : Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 27 février 1891, page 92.

sur l'état actuel de la discussion soulevée par notre premier travail.

P... (Marie-Angélique), âgée de 48 ans, concierge, entrée le 17 septembre 1890 à l'infirmerie de la Salpêtrière, salle Louis, n° 13, dans le service de M. Joffroy.

Cette femme ne connaît pas dans sa famille d'affection analogue à la sienne. Parmi ses antécédents héréditaires, elle signale une aïeule paternelle morte à la Salpêtrière d'une maladie sur laquelle elle ne peut donner de renseignements précis. Une tante paternelle est morte épileptique dans ce même hospice. La malade est la seule enfant du premier mariage de son père; elle a trois frères et une sœur issus d'un second mariage; un de ses frères est mort à l'âge de 2 ans avec des convulsions.

Dans son enfance la malade paraît avoir été atteinte de rachitisme : elle aurait été « nouée » et aurait eu les jambes arquées; elle n'a pu marcher d'une façon normale que vers l'âge de 7 ans. Rougeole dans l'enfance.

Réglée vers 13 ou 14 ans, elle éprouvait habituellement des douleurs abdominales et avait des pertes blanches au moment des règles, qui étaient en général peu abondantes. Mariée à 26 ans, elle n'a jamais eu de grossesse.

A l'âge de 28 ans, un premier panaris se développa au pouce de la main droite : on dut faire l'amputation de ce doigt. Puis successivement tous les autres doigts de cette main, sauf le cinquième, furent le siège de panaris, à des intervalles variant entre deux et quatre semaines à partir de la guérison du précédent. Les quatre panaris évoluèrent en six ou sept mois. L'un d'eux s'est accompagné d'un phlegmon de la paume de la main. Tous furent incisés et donnèrent lieu à de vives douleurs. La malade fut endormie avec le chloroforme pour l'amputation du pouce; mais lors de l'incision des autres panaris, la malade souffrit beaucoup et eut presque des syncopes. La main gauche n'a jamais eu de panaris. Pendant cette période des panaris, il y eut des douleurs à la nuque et une sorte de torticolis intermittent.

La malade, devenue infirme par suite des mutilations de la main droite, se trouva à 30 ans dans l'incapacité de travailler. Elle resta chez ses parents jusqu'à l'âge de 37 ans, époque à laquelle elle fut admise à la Salpêtrière.

Depuis lors elle a présenté à plusieurs reprises des attaques nerveuses pour lesquelles elle a été traitée pendant un certain temps dans le service de M. Charcot. Ces attaques débutaient par une sensation de boule épigastrique remontant à la gorge; puis la malade criait et perdait connaissance. Elle prétend qu'elle n'avait pas de mouvements convulsifs, mais seulement de la contracture des mâchoires; elle ne perdait pas ses urines pendant la crise.

A 30 ans, la malade avala sciemment un verre d'eau seconde (liquide caustique employé par les peintres); à la suite de cette ingestion elle eut des vomissements opiniâtres, mais sans hématémèses. Pendant l'année suivante elle eut encore des troubles digestifs très notables; elle ne pouvait garder ses aliments.

État actuel (octobre 1890).

La *main droite* est déformée par les panaris anciens (fig. 1). Le pouce est amputé. L'index a conservé sa première phalange; la phalangine est réduite à ses deux tiers supérieurs et se termine par une extrémité légèrement effilée; la phalangette est absente; il reste, à l'extrémité inférieure et interne du doigt, la trace d'un ongle réduit à un petit appendice corné. Au médius, la phalange paraît intacte, la phalangine n'a

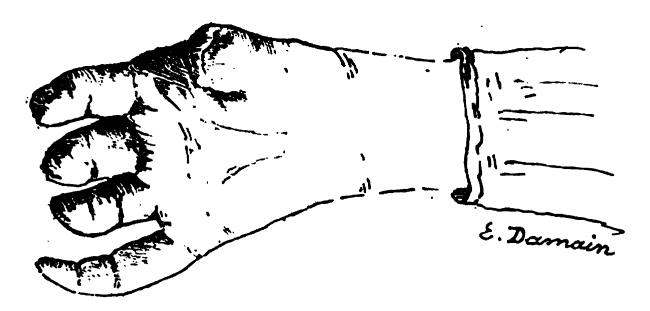


Fig. 1.
Main droite de la malade, mutilée par les panaris.

pas plus d'un centimètre de long et la phalangette manque ; l'ongle est réduit à un petit tubercule corné. A la partie externe du doigt se voit un sillon résultant de la flexion latérale des parties molles de la phalangette intacte; la phalangine est diminuée de largeur et de longueur, mais elle possède encore à sa partie inférieure la trace du renflement articulaire; la phalangette n'est pas reconnaissable dans le troisième segment du doigt. Celui-ci, bien dessiné, est séparé de la phalangine par un sillon cutané, résultant des mouvements multiples qu'on peut imprimer à l'extrémité du doigt. L'ongle persiste; il est seulement bombé et racorni. Le petit doigt est à peu près normal; ses trois phalanges sont fléchies les unes sur les autres et l'on sent à la face palmaire le tendon fléchisseur, dur et tendu, qui empêche l'extension complète; l'ongle est légèrement atrophié.

La peau est épaissie d'une manière générale à l'extrémité des doigts. Les muscles des éminences thénar et hypothénar sont atrophiés ainsi que les interosseux.

La *main gauche* présente une incurvation des doigts et de la région palmaire, par suite de la rétraction des tendons fléchisseurs. Toutes les phalanges existent. Les ongles sont élargis transversalement et bombés

à leur partie supérieure; leur extrémité libre est amincie et peu résistante. La peau est pâle, un peu luisante et comme amincie à l'extrémité des doigts. L'index est un peu effilé. Les muscles de la main ont subi un certain degré d'atrophie.

Les pieds ne présentent pas de déformation.

La colonne vertébrale est le siège d'une *scoliose* dont la convexité est tournée à gauche. Le sens musculaire est conservé.

La démarche est un peu incertaine; la malade lance un peu ses jambes.

Sensibilité au contact (fig. 2)[1]. — L'exploration a été faite par simple contact et par frôlement. D'une façon générale le contact est mieux senti quand il est accompagné de pression.

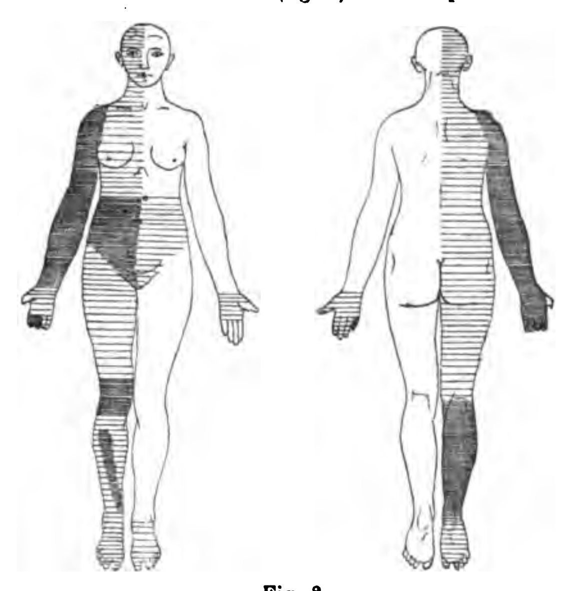


Fig. 2.
Sensibilité au contact.

Il y a une diminution considérable des sensations de contact et de frôlement au membre supérieur droit, jusqu'à la région deltoïdienne inclusivement. Au bras le contact est aboli et le frôlement n'est pas diminué. A la face dorsale de l'avant-bras il y a en outre des erreurs de lieu et la sensation est rapportée au-desssus du point touché. La paume de la main n'offre qu'une diminution légère, ainsi que la face palmaire des quatrième et cinquième doigts. Le dos de la main présente l'abolition du contact et la diminution du frôlement. Le frôlement est même perdu complètement pour la face dorsale de l'index et du médius. Le moignon du pouce perçoit bien le contact et moins le frôlement.

A gauche, le membre supérieur ne présente qu'un affaiblissement léger de la sensibilité tactile à la main, et une diminution très marquée pour le frôlement à la face dorsale du petit doigt.

A la face et au tronc, la sensibilité est seulement affaiblie du côté

1. Dans les schémas ci-joints, les parties sont d'autant plus ombrées que les troubles de la sensibilité sont plus intenses.

droit, surtout à l'abdomen; à ce niveau le contact est presque perdu. Il y a aussi à gauche un peu d'affaiblissement à la région abdominale antérieure.

Au membre inférieur droit la sensibilité est diminuée, surtout au-devant du genou et au mollet, où le contact est perdu et le frôlement diminué. Sur une bande oblique en bas et en dedans, à la partie antérieure de la jambe, le frôlement est senti, mais le contact est difficilement perçu. Au pied, sur la face dorsale, il n'y a qu'une diminution très légère pour le contact et le frôlement. A la région plantaire le contact est mieux perçu que le frôlement.

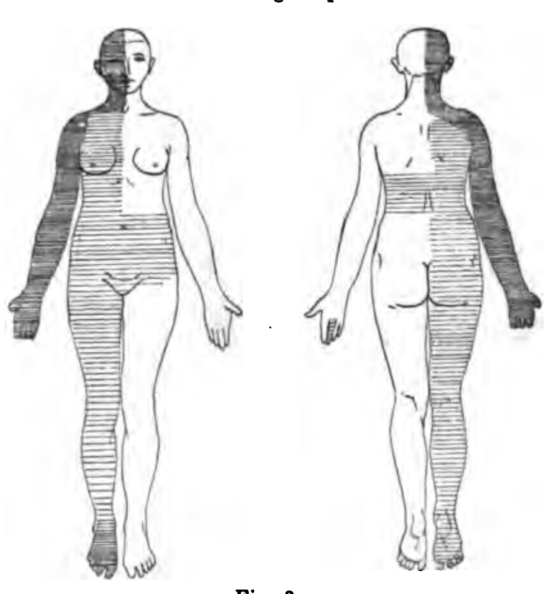


Fig. 3.
Sensibilité à la douleur.

Au membre inférieur gauche la sensibilité tactile est normale. Cependant le pied présente quelques erreurs de localisation à la face dorsale : la malade rapporte à l'orteil voisin les contacts dont le cinquième orteil est le siège.

Sensibilité à la douleur (fig. 3). — Au membre supérieur droit, cette sensibilité est abolie; la piqûre, même profonde, est comparée à un simple contact. Il en est de même pour la moitié correspondante de la tête et du cou. Sur le reste de la moitié droite du corps, les sensations douloureuses sont seulement diminuées, surtout au dos du pied.

A gauche il n'y a pas d'analgésie. On note seulement un affaiblissement de la sensibilité à la piqûre à la face dorsale du médius, à la région du dos sur une étendue de quelques travers de doigt au-dessous de l'épine de l'omoplate, et à la partie antérieure de l'abdomen.

Sensibilité thermique. — Exploration avec la glace (fig. 4). Au membre supérieur droit, la glace est comparée à un objet quelconque à la température extérieure, par exemple à un morceau de savon, sur toute la face postérieure du membre, y compris la région deltoïdienne. Il en est de même pour la face palmaire de la main et des doigts et pour la partie antérieure de la région deltoïdienne. Sur la face antérieure du

bras et de l'avant-bras elle produit l'impression d un corps un peu plus froid que la température extérieure, par exemple du fer ou du marbre.

Au membre supérieur gauche, la glace est bien reconnue lorsqu'on l'applique sur la paume de la main et la face antérieure de l'avant-bras et du bras. Sur la face dorsale de la main, sur la région postérieure de l'avant-bras et du bras, elle ne produit qu'une sensation de froid comme celle que provoqueraient le verre, la porcelaine ou la pierre. Enfin, à la région deltoïdienne, le froid n'est nullement perçu; il n'y a que la sensation de savon.

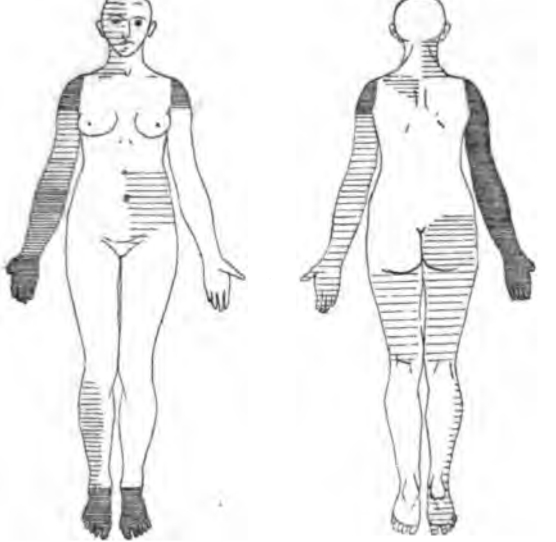


Fig. 4.
Sensibilité à la température (froid).

Sur la moitié droite de la face et du cou, la malade ne ressent qu'un froid peu marqué. Sur le tronc, dans la fosse sus-épineuse, elle n'accuse que le froid du fer; il en est de même au côté gauche du ventre. Mais, partout ailleurs, elle reconnaît bien la glace.

Au membre inférieur droit, la face antérieure de la cuisse offre l'état normal; la région postérieure, ainsi que la fesse, présente une diminution de la sensation de froid. A la jambe, il n'y a de diminution que pour la région antéro-externe où la glace est sentie comme du marbre. Au pied, la région plantaire n'offre que cette sensation de marbre. Quant à la face dorsale, elle présente l'abolition complète : la glace n'est sentie que comme un morceau de savon.

Au membre inférieur gauche, c'est également à la face dorsale du pied que l'abolition est complète. Pour le reste du membre, la sensation est normale, si ce n'est à la partie postérieure de la cuisse où la glace est sentie seulement comme de l'eau froide.

Exploration avec l'eau à 70° (fig. 5). Au membre supérieur droit, la sensation de chaleur est nulle sur toute l'étendue de la main et la face dorsale de l'avant-bras. C'est une simple tiédeur à la face antérieure de l'avant-bras et à la face postérieure du bras. C'est une vraie brûlure à

la région antérieure du bras; ce n'est que de la chaleur à la région deltoïdienne.

Au membre supérieur gauche, la main a perdu complètement la sensation de chaleur; l'avant-bras ne sent que de la tiédeur; le bras et la région deltoïdienne ont la sensation normale de brûlure.

A la face, il y a de la diminution pour la moitié droite; il en est de même pour le côté correspondant de la région antérieure du cou. Au tronc la sensation est normale, si ce n'est en arrière : la malade ne ressent qu'une simple chaleur dans la fosse sus-épineuse droite, dans la gouttière vertébrale gauche et la région lombaire du même côté.

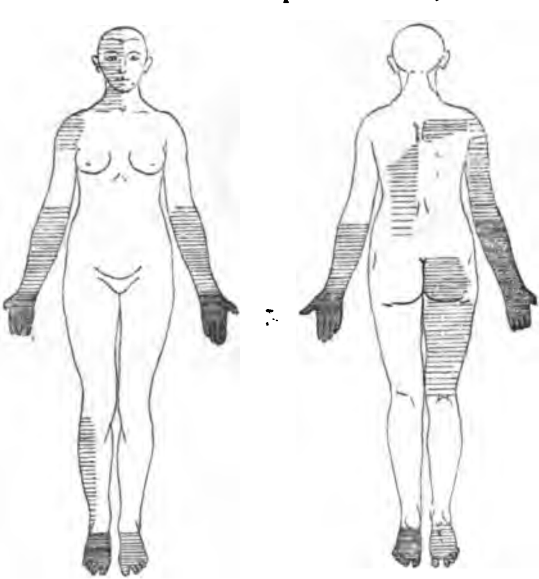


Fig. 5.
Sensibilité à la température (chaleur).

Au membre inférieur droit, il y a une simple diminution pour la fesse et la région postérieure de la cuisse, pour la région antéro-externe de la jambe, pour la plante et surtout le dos du pied. Le membre inférieur gauche présente seulement de la diminution pour le dos du pied et une abolition à peu près complète pour la région plantaire.

L'examen de la vision démontre l'existence d'un *rétrécissement du champ visuel*, d'angle modéré, plus prononcé du côté gauche.

Pendant son séjour à l'infirmerie, la malade a présenté plusieurs *attaques franchement hystériques*.

Elle était entrée pour des douleurs abdominales et lombaires et des vomissements bilieux. L'urine, pâle et limpide, contenait une quantité assez notable d'albumine qui a persisté pendant toute la durée du séjour de la malade. Un dosage fait le 17 décembre a révélé la présence de 2gr,20 d'albumine. Vers le mois de décembre, il survint de l'anasarque: les membres inférieurs surtout étaient œdématiés.

Le 17 février 1891, en causant le matin avec une voisine, la malade s'est affaissée brusquement, la face est devenue pâle, et la mort est

survenue sans convulsions, sans cris, et sans que rien eût pu faire prévoir une terminaison aussi rapide.

Autopsie. — *Poumons* adhérents en plusieurs points aux plèvres. Quelques tubercules crétacés aux deux sommets. Un peu de liquide dans les plèvres.

Cœur. Pas de lésions apparentes. Épanchement péricardique limpide. Athérome aortique.

Un peu d'ascite.

Estomac énormément dilaté : sa grande courbure descend presque

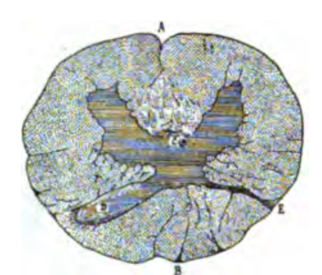


Fig. 6.

Coupe de l'extrémité inférieure du bulbe (grossissement de 4 diamètres).

a, Sillon antérieur.
b, Sillon postérieur.
c, Canal central.
d, Corne postérieure gauche.
e, Corne postérieure droite atrophiée et sclérosée.

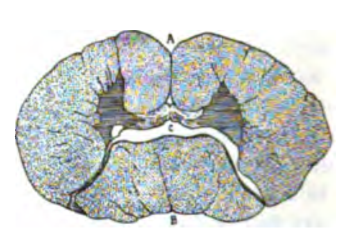


Fig. 7.

Coupe de la moelle, au niveau des origines de la 3e paire cervicale (grossissement de 4 diamètres).

a, Sillon antérieur.
b, Sillon postérieur.
c, Cavité détruisant la plus grande partie de la substance grise centrale et de la corne postérieure droite.

jusqu'au pubis. L'orifice pylorique est rétréci et ses parois sont le siège d'un épaississement marqué.

Foie assez volumineux, présentant de la périhépatite.

Reins indurés.

L'examen histologique montre de la dégénérescence graisseuse peu avancée du foie et de certains tubes des reins, et en outre une dégénérescence amyloïde assez marquée des cellules hépatiques, ainsi que des glomérules et des artères des reins (réaction du violet de méthyle). Les reins sont le siège d'une sclérose évidente.

Le *cerveau* ne présente pas de lésion à l'œil nu.

La *moelle* est diminuée de volume à la région cervicale. Elle est aplatie d'avant en arrière et s'affaisse sur elle-même. En la faisant flotter dans un liquide, on fait apparaître la cavité dont elle est creusée dans toute l'étendue de la région cervicale et dans presque toute la région dorsale.

Examen histologique. — Au-dessus du point où la cavité a cessé d'exis-

ter, au niveau de l'extrémité inférieure du bulbe (fig. 6), on constate une asymétrie très marquée des deux moitiés du cordon bulbaire. La substance blanche du côté droit est diminuée d'étendue, par rapport au côté opposé; le sillon médian postérieur est incurvé et dévié vers la droite; enfin la corne postérieure droite est considérablement amincie et réduite à un simple tractus de névroglie dense, scléreuse, à fibrilles serrées et à noyaux assez abondants. La corne postérieure gauche n'est nullement diminuée de volume; elle ne présente qu'un léger degré de sclérose.

Dans la substance blanche, les cordons postérieurs surtout à droite et les faisceaux cérébelleux directs présentent de la sclérose diffuse; on voit surtout des travées scléreuses se détacher de la corne postérieure droite et irradier dans le cordon postérieur.

Le canal central est oblitéré. Autour de lui se trouvent des vaisseaux dont la paroi conjonctive est très épaissie et dont la lumière est diminuée; on remarque surtout ces altérations vasculaires sur un groupe de petits vaisseaux situés en arrière du canal central, à la base de la corne postérieure droite.

A un niveau un peu plus élevé, dans la région de l'entre-croisement des pyramides, on retrouve la même atrophie de la moitié droite du bulbe et la même sclérose de la corne postérieure de ce côté. En ce point le canal central n'est pas oblitéré, mais il offre un contour sinueux. Il est entouré de vaisseaux à parois épaissies.

La cavité syringomyélique commence à la partie supérieure de la moelle cervicale. Au niveau des origines de la deuxième paire, elle figure, sur les coupes transversales, une petite perte de substance quadrangulaire, tapissée en avant, près de la ligne médiane, par l'épithélium épendymaire, et prolongée en arrière sous la forme d'une fente étroite dans chacune des cornes postérieures. En avant de la cavité se trouve un épaississement scléreux de la névroglie qui la sépare de la commissure antérieure. En arrière on trouve aussi un épaississement scléreux de la partie profonde du sillon postérieur, avec des irradiations multiples dans les cordons postérieurs.

Au-dessous de ce point, la cavité s'élargit en s'allongeant transversalement. Elle envoie un prolongement dans la corne postérieure droite au niveau des origines de la troisième paire cervicale, puis, plus bas, dans chacune des cornes postérieures. Elle détruit une petite portion des cordons postérieurs, surtout à gauche, au niveau des quatrième à sixième paires. La substance blanche des cordons postérieurs et latéraux est le siège d'une sclérose assez marquée au voisinage de la substance grise. Les cornes antérieures sont généralement peu atteintes; leur base est seulement effleurée par la cavité, surtout à droite et vers les origines des quatrième à sixième paires.

Dans la région dorsale, la cavité prend une forme rectangulaire et atteint ses plus grandes dimensions entre les troisième et cinquième

paires dorsales. Plus bas, des origines de la neuvième à celles de la onzième paire, elle envoie un prolongement important dans la corne postérieure gauche, tandis qu'elle respecte la corne droite. Elle empiète sur la partie profonde des cordons postérieurs, surtout à gauche, au niveau de la neuvième paire. Les cornes antérieures sont généralement respectées, cependant la base de la corne antérieure droite est atteinte vers l'origine de la neuvième paire.

Dans toute l'étendue de la cavité le canal central est confondu avec elle. L'épithélium épendymaire tapisse la paroi de la cavité en avant, dans une assez grande largeur et même, sur divers points, en arrière, près de la ligne médiane.

La paroi de la cavité est constituée par un tissu névroglique, fibrillaire, dense, en couche plus ou moins mince et irrégulière. Elle émet des bourgeons qui font saillie dans la cavité, et même des brides qui la cloisonnent sur les parties latérales. Elle renferme des vaisseaux à parois épaisses et à lumière étroite.

En différents points de la moelle on remarque des exsudats vitreux, homogènes, colorés faiblement par le carmin et dans lesquels sont souvent emprisonnés des globules sanguins. Ces exsudats se rencontrent sous la pie-mère, à l'extrémité des cornes postérieures et du sillon médian-postérieur. On en voit aussi autour des vaisseaux qui avoisinent la cavité.

Au niveau des origines de la douzième paire dorsale, la cavité est réduite à une simple fissure transversale, peut-être artificielle, et situées au-devant d'une bande de névroglie scléreuse qui se prolonge dans les deux cornes postérieures.

Au niveau des origines de la première paire lombaire, toute trace de cavité a disparu. On trouve sur certaines coupes le canal central dilaté, et tapissé d'un revêtement épithélial régulier. Autour de lui, la névroglie paraît un peu augmentée; elle contient des éléments cellulaires nombreux qui se groupent en petits amas, el qui prennent même une disposition arrondie, comme s'ils tendaient à former des canaux accessoires. Sur d'autres coupes il n'y a pas de canal central reconnaissable; on trouve seulement à sa place plusieurs amas cellulaires non canaliculés.

La *main droite* est infiltrée par l'œdème, comme tout le reste du cadavre. Le tissu conjonctif est dense, la graisse abondante, et la recherche des filets nerveux présente de sérieuses difficultés. Les principaux troncs nerveux du membre ont un volume à peu près normal. L'examen histologique montre un peu d'épaississement scléreux du tissu conjonctif interfasciculaire, mais sans augmentation notable des gaines lamelleuses. On remarque aussi un développement assez marqué de la graisse dans ce tissu interfasciculaire. Dans l'intérieur des faisceaux nerveux, il existe une diminution des tubes à myéline, appréciable sur les coupes transversales, et plus prononcée pour le nerf cubital que pour le médian.

Par la dissociation, on constate que la majorité des tubes offre l'aspect normal ; les tubes grêles sont abondants et il y a un certain nombre de tubes présentant la dégénération wallérienne.

Les muscles de l'éminence thénar présentent une simple augmentation du tissu conjonctif interstitiel avec quelques amas nucléaires, représentant sans doute les vestiges de faisceaux atrophiés. On y trouve des filets nerveux avec des tubes à myéline d'aspect normal.

Sur le premier interosseux dorsal, les lésions sont un peu plus manifestes : il y a sur les coupes quelques taches scléreuses contenant des faisceaux atrophiés avec multiplication des noyaux.

Dans le nerf collatéral dorsal externe de l'index, les faisceaux nerveux sont compris dans une gangue fibreuse ; ils renferment un certain nombre de tubes à myéline, d'aspect normal. On trouve dans le tissu conjonctif intrafasciculaire de petits corps globulaires, constitués par des faisceaux conjonctifs à disposition concentrique, entre lesquels se remarquent des noyaux de cellules plates.

Un fragment de la pulpe de l'index montre le derme sclérosé dans lequel on découvre quelques tubes dont la myéline est conservée. Les papilles sont très hypertrophiées ; elles contiennent quelques corpuscules de Meissner. L'épiderme qui les recouvre présente une augmentation très grande de sa couche cornée.

Le nerf collatéral dorsal interne du gros orteil, du côté droit, présente quelques altérations de même ordre que les nerfs des doigts, mais moins marquées : un peu d'épaississement du tissu conjonctif périfasciculaire et quelques rares tubes en voie de dégénération wallérienne. La pulpe du gros orteil contient des corpuscules de Meissner avec leurs tubes à myéline afférents.

Le trait le plus saillant de cette observation, c'est sans contredit la coexistence de la maladie de Morvan avec les lésions anatomiques de la syringomyélie. Les panaris multiples, les mutilations consécutives, les troubles de la sensibilité ne laissent aucun doute sur le diagnostic clinique. Au membre supérieur droit qui est le siège des panaris, on trouve dans ce cas, outre l'anesthésie à la douleur et à la température, une diminution de la sensibilité au contact et même une abolition complète en quelques points : ce sont là, en somme, des troubles tout à fait comparables à ceux qui sont signalés dans certaines observations de M. Morvan. On remarquera, d'autre part, que la dissociation de l'anesthésie, considérée par certains auteurs comme le signe pathognomonique de la syringomyélie, n'existe ici que d'une façon imparfaite. D'ail-

paires dorsales. Plus bas, des origines de la neuvième à celles de la onzième paire, elle envoie un prolongement important dans la corne postérieure gauche, tandis qu'elle respecte la corne droite. Elle empiète sur la partie profonde des cordons postérieurs, surtout à gauche, au niveau de la neuvième paire. Les cornes antérieures sont généralement respectées, cependant la base de la corne antérieure droite est atteinte vers l'origine de la neuvième paire.

Dans toute l'étendue de la cavité le canal central est confondu avec elle. L'épithélium épendymaire tapisse la paroi de la cavité en avant, dans une assez grande largeur et même, sur divers points, en arrière, près de la ligne médiane.

La paroi de la cavité est constituée par un tissu névroglique, fibrillaire, dense, en couche plus ou moins mince et irrégulière. Elle émet des bourgeons qui font saillie dans la cavité, et même des brides qui la cloisonnent sur les parties latérales. Elle renferme des vaisseaux à parois épaisses et à lumière étroite.

En différents points de la moelle on remarque des exsudats vitreux, homogènes, colorés faiblement par le carmin et dans lesquels sont souvent emprisonnés des globules sanguins. Ces exsudats se rencontrent sous la pie-mère, à l'extrémité des cornes postérieures et du sillon médian-postérieur. On en voit aussi autour des vaisseaux qui avoisinent la cavité.

Au niveau des origines de la douzième paire dorsale, la cavité est réduite à une simple fissure transversale, peut-être artificielle, et situées au-devant d'une bande de névroglie scléreuse qui se prolonge dans les deux cornes postérieures.

Au niveau des origines de la première paire lombaire, toute trace de cavité a disparu. On trouve sur certaines coupes le canal central dilaté, et tapissé d'un revêtement épithélial régulier. Autour de lui, la névroglie paraît un peu augmentée; elle contient des éléments cellulaires nombreux qui se groupent en petits amas, el qui prennent même une disposition arrondie, comme s'ils tendaient à former des canaux accessoires. Sur d'autres coupes il n'y a pas de canal central reconnaissable; on trouve seulement à sa place plusieurs amas cellulaires non canaliculés.

La *main droite* est infiltrée par l'œdème, comme tout le reste du cadavre. Le tissu conjonctif est dense, la graisse abondante, et la recherche des filets nerveux présente de sérieuses difficultés. Les principaux troncs nerveux du membre ont un volume à peu près normal. L'examen histologique montre un peu d'épaississement scléreux du tissu conjonctif interfasciculaire, mais sans augmentation notable des gaines lamelleuses. On remarque aussi un développement assez marqué de la graisse dans ce tissu interfasciculaire. Dans l'intérieur des faisceaux nerveux, il existe une diminution des tubes à myéline, appréciable sur les coupes transversales, et plus prononcée pour le nerf cubital que pour le médian.

Par la dissociation, on constate que la majorité des tubes offre l'aspect normal; les tubes grêles sont abondants et il y a un certain nombre de tubes présentant la dégénération wallérienne.

Les muscles de l'éminence thénar présentent une simple augmentation du tissu conjonctif interstitiel avec quelques amas nucléaires, représentant sans doute les vestiges de faisceaux atrophiés. On y trouve des filets nerveux avec des tubes à myéline d'aspect normal.

Sur le premier interosseux dorsal, les lésions sont un peu plus manifestes : il y a sur les coupes quelques taches scléreuses contenant des faisceaux atrophiés avec multiplication des noyaux.

Dans le nerf collatéral dorsal externe de l'index, les faisceaux nerveux sont compris dans une gangue fibreuse; ils renferment un certain nombre de tubes à myéline, d'aspect normal. On trouve dans le tissu conjonctif intrafasciculaire de petits corps globulaires, constitués par des faisceaux conjonctifs à disposition concentrique, entre lesquels se remarquent des noyaux de cellules plates.

Un fragment de la pulpe de l'index montre le derme sclérosé dans lequel on découvre quelques tubes dont la myéline est conservée. Les papilles sont très hypertrophiées; elles contiennent quelques corpuscules de Meissner. L'épiderme qui les recouvre présente une augmentation très grande de sa couche cornée.

Le nerf collatéral dorsal interne du gros orteil, du côté droit, présente quelques altérations de même ordre que les nerfs des doigts, mais moins marquées : un peu d'épaississement du tissu conjonctif périfasciculaire et quelques rares tubes en voie de dégénération wallérienne. La pulpe du gros orteil contient des corpuscules de Meissner avec leurs tubes à myéline afférents.

Le trait le plus saillant de cette observation, c'est sans contredit la coexistence de la maladie de Morvan avec les lésions anatomiques de la syringomyélie. Les panaris multiples, les mutilations consécutives, les troubles de la sensibilité ne laissent aucun doute sur le diagnostic clinique. Au membre supérieur droit qui est le siège des panaris, on trouve dans ce cas, outre l'anesthésie à la douleur et à la température, une diminution de la sensibilité au contact et même une abolition complète en quelques points : ce sont là, en somme, des troubles tout à fait comparables à ceux qui sont signalés dans certaines observations de M. Morvan. On remarquera, d'autre part, que la dissociation de l'anesthésie, considérée par certains auteurs comme le signe pathognomonique de la syringomyélie, n'existe ici que d'une façon imparfaite. D'ail-

leurs, à mesure que l'on étudie mieux la syringomyélie, on reconnaît que l'anesthésie dissociée est loin de se présenter dans cette affection avec des caractères aussi typiques qu'on l'avait cru tout d'abord et qu'elle peut même faire défaut. En tout cas, il est impossible de fonder sur le seul examen de la sensibilité une distinction formelle entre la syringomyélie et la maladie de Morvan. C'était l'une des conclusions formulées par nous dans notre travail précédent et nous avons eu la satisfaction de la voir confirmée par la plupart des faits de maladie de Morvan qui ont été publiés depuis cette époque[1]. Dans telles de ces observations, ce sont les symptômes de la syringomyélie commune qui prédominent, dans telles autres ce sont les troubles décrits par M. Morvan, et il est possible de relier entre eux les cas extrêmes par une série d'intermédiaires.

L'observation que nous venons de rapporter donne encore une confirmation anatomique à la principale conclusion de notre premier travail. Elle montre que la syringomyélie peut se traduire en clinique par le complexus de la maladie de Morvan; qu'il existe, en d'autres termes, parmi les formes symptomatiques de la syringomyélie, un type Morvan. Cette opinion, qui n'avait été émise avant nous qu'à titre d'hypothèse par Roth (de Moscou), et qui était même rejetée par la plupart des auteurs, ne semble plus contestable aujourd'hui. M. Charcot, qui lui a donné l'appui de sa haute autorité, s'exprimait récemment en ces termes dans une leçon sur ce sujet : « Cela me paraît être désormais une querelle vidée. Il n'y a pas deux maladies distinctes : il n'y en a qu'une, et la maladie de Morvan, comme je le disais tout à l'heure, repré-

1. G. Marwedel, *Beitrag zur Casuistik der Syringomyelie, Münchener medic. Wochensch.*, 18 novembre 1890, page 810. — M. Bernhardt, *Ueber die sogenannte « Morvan'sche Krankheit ». Deutsche medic. Wochenschr.*, 19 febr. 1891, page 285. — J.-M. Charcot, *Sur un cas de syringomyélie avec panaris analgésiques* (*type Morvan*). *Gaz. hebdomad.*, 11 avril 1891, page 172. — J. Hoffmann, *Samml. klin. Vortr.* von Volkmann, 1891, 20. — Jolly, *Réunion des neurologistes et psychiatres de l'Allemagne du Sud*, Baden-Baden, juin 1891. — Ch. Achard, *Syringomyélie, type Morvan. Gaz. des hôpitaux*, 16 juillet 1891, page 758. — E. Marchiafava et A. Bignami, *Sulla malattia di Morvan. Bull. della R. Accad. med. di Roma*, anno XVII, 1891. Ces derniers auteurs ont rapporté deux faits très intéressants dans lesquels le début a eu lieu par les membres inférieurs; dans un cas même les membres supérieurs sont restés indemnes.

sente seulement, tout originale qu'elle puisse paraître cliniquement, une forme atypique de la maladie syringomyélique[1]. »

Au surplus les deux faits anatomiques qui nous sont personnels, et sur lesquels nous avons fondé cette manière d'envisager la maladie de Morvan, ne sont pas restés isolés. Il en existe un troisième, recueilli récemment par M. Prouff (de Morlaix), qui nous a fort obligeamment communiqué quelques détails de cette intéressante observation. Il s'agit d'une femme présentant aux deux mains les mutilations caractéristiques des panaris de Morvan. Là encore les troubles de la sensibilité sont intermédiaires entre la dissociation de la syringomyélie et l'anesthésie complète de la paréso-analgésie : en effet, les mains et les avant-bras sont le siège d'une analgésie et d'une thermo-anesthésie très prononcées, et il existe en outre, sur la face palmaire des mains et des doigts, une anesthésie tactile, très peu marquée, mais incontestable[2]. A l'autopsie, on trouve, dans la moelle, une énorme cavité de syringomyélie, descendant jusqu'au milieu de la région dorsale. Ce cas de M. Prouff, intéressant à tous égards, présente une importance spéciale, car il a été recueilli dans la région même que l'on considère comme la terre d'élection de la maladie de Morvan. Pour les lésions comme pour les symptômes, il est identique aux nôtres, et il permet d'assimiler définitivement les cas observés de différents côtés, en dehors de la Bretagne, aux faits rassemblés par M. Morvan.

S'ensuit-il qu'on soit d'ores et déjà autorisé à classer dans la syringomyélie tous les cas de maladie de Morvan? En aucune façon. Comme nous l'avons dit précédemment, et comme M. Morvan l'a répété dans un récent article, une autre lésion spinale de même siège pourrait produire le même syndrome. Il y a d'ailleurs un fait de MM. Gombault et Reboul, dans lequel la lésion médullaire n'a pu être déterminée d'une façon

1. *Gaz. hebdomad.*, 11 avril 1891, page 172.

2. Nous tenons à citer textuellement ce passage de la lettre que M. Prouff a bien voulu nous adresser : « Thermo-analgésie et thermo-anesthésie très prononcées aux mains et avant-bras. Analgésie des mêmes régions. Anesthésie très peu marquée mais incontestable de la face palmaire des doigts et des mains. Ce n'est donc pas tout à fait la dissociation syringomyélique; ce n'est pas non plus l'égale abolition de toutes les sensibilités, comme l'a vue le plus souvent M. Morvan; c'est un cas intermédiaire. »

précise, et que l'on n'est pas en droit de compter comme une syringomyélie. La seule conclusion permise actuellement, c'est que la syringomyélie comprend, sinon la totalité, du moins une bonne partie des cas de maladie de Morvan.

Un des symptômes présentés par notre malade et qui a été signalé aussi bien dans les formes habituelles de la syringomyélie que dans le syndrome de Morvan, le rétrécissement du champ visuel, a depuis quelque temps fixé l'attention des observateurs. MM. Déjerine et Tuilant l'ont considéré comme un signe fréquent de la syringomyélie ; M. Morvan dans un récent article le mentionne chez quelques-uns de ses malades [1]. D'autres auteurs, ne le trouvant point dans la plupart des cas de syringomyélie exempte de tout mélange, lui ont dénié cette importance [1]. Quelle que soit la solution de cette question litigieuse, le fait précédent ne saurait être invoqué à l'appui de la première opinion, car la malade avait eu autrefois et sous nos yeux, dans les derniers temps, des attaques manifestement hystériques, de sorte que le rétrécissement du champ visuel peut être, à bon droit, considéré chez elle comme un stigmate de la névrose.

Parmi les détails anatomiques consignés dans l'observation que nous venons de rapporter, nous relèverons en premier lieu les particularités de la lésion spinale. On y trouve la cavité caractéristique avec sa paroi de névroglie ; en son voisinage on découvre quelques altérations vasculaires qui peuvent aller jusqu'à l'oblitération, et sur la signification desquelles nous avons insisté dans des publications antérieures. En aucun point on ne voit de prolifération névroglique, disposée sous la forme d'une tumeur à laquelle on puisse appliquer le nom de gliome. A la partie supérieure de la lésion, l'on trouve même une atrophie de la moitié droite de la moelle et un amoindrissement considérable de la corne postérieure correspondante qui est fortement rétractée et représentée seule-

1. Déjerine et Tuilant, *Soc. de biologie*, 12 juillet 1891. — Morvan, *Rétrécissement du champ visuel dans la paréso-analgésie. Gaz. hebdomad.*, 27 juin 1891, page 306.

2. Charcot, *loc. cit.* — J. Briancеau, *Contrib. à l'étude du champ visuel dans la syringomyélie et la maladie de Morvan.* Thèse de Paris, mai 1891.

ment par une mince bandelette de névroglie condensée (fig. 6): cette atrophie scléreuse est tout le contraire d'une tumeur. Elle représente le reliquat d'une inflammation que nous considérons comme la lésion essentielle de la syringomyélie. La cavité nous paraît se former secondairement, par un mécanisme de ramollissement dans lequel interviennent les altérations vasculaires, suivant la pathogénie que nous avons exposée ailleurs et que résume le terme de myélite cavitaire.

Dans le cas présent, les nerfs périphériques sont le siège de quelques altérations; mais elles sont légères et ne vont pas au delà de celles qu'on rencontre dans la plupart des affections chroniques des centres nerveux. C'est la quatrième fois qu'on les constate dans la maladie de Morvan. Dans un cas rapporté par MM. Monod et Reboul et dans lequel la lésion spinale reste inconnue, les nerfs présentaient une dégénération très avancée et surtout une hypertrophie considérable due à la névrite interstitielle. Il en était de même dans le fait déjà cité de MM. Gombault et Reboul. Ces lésions existaient, mais à un degré moindre, dans notre première observation; elles sont encore moins prononcées dans la seconde. Mais, si le degré de ces altérations varie suivant les cas, leur nature est toujours la même [1] : ce sont des lésions à la fois interstitielles et parenchymateuses, lésions banales en somme. Dans notre première observation nous avons signalé la présence de petits nodules conjonctifs, situés dans l'intérieur des faisceaux nerveux et paraissant en relation avec les vaisseaux. Nous les avons retrouvés dans notre second fait. Mais il ne s'agit pas d'une lésion spécifique, puisque des altérations analogues ont été signalées dans un autre cas de syringomyélie par Holschewnikoff, dans le tabes par Westphal, Oppenheim et Siemerling, dans une polynévrite infectieuse par Rosenheim. En définitive, ce n'est pas dans les nerfs périphériques que se trouve, jusqu'à nouvel ordre, la caractéristique de la maladie de Morvan.

1. *Bull. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 11 juillet 1890, p. 643.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Sur l'immunité contre la pneumonie et sur la guérison de cette maladie, par **Emmerich** et **Fowitsky**. (*Münchner Mediz. Wochenschrift*, 11 août 1891.)

Recherches sur l'immunisation et la guérison de l'infection par le pneumocoque, par **G.** et **F. Klemperer**. (*Berlin. Klin. Wochenschr*, 24 et 31 août 1891.)

C'est M. Pasteur qui vaccina le premier, au moyen de virus atténués, contre le streptocoque lancéolé qui n'était pas alors soupçonné être l'agent de la pneumonie fibrineuse.

MM. Foà et Carbone cherchèrent à conférer l'immunité au moyen de produits solubles. Ils ont en effet réussi à vacciner les lapins en leur injectant les cultures du streptocoque lancéolé filtrées à travers le filtre Chamberland.

Emmerich et Fowitsky ont repris cette question en l'éclairant par les idées nouvelles sur l'immunité. Leur travail sur la pneumonie est fait d'après les principes exposés par Emmerich dans un mémoire antérieur sur l'immunisation contre le rouget du porc. Dans celui-ci l'auteur a montré que l'immunité des lapins vaccinés contre le rouget est due à la présence, dans leur corps, d'une substance qui a le pouvoir de détruire le bacille du rouget; que le sérum et le suc des organes des lapins vaccinés injectés à des lapins et à des souris leur donnent l'immunité; que ce « suc curatif » peut même guérir les animaux déjà malades du rouget. M. Emmerich a encore reconnu que pour obtenir une immunité parfaite des lapins, et pour que leur « suc curatif » soit très efficace, il faut employer une méthode particulière de vaccination. Cette méthode, qui paraît remonter en somme à M. Chauveau et à ses travaux sur le renforcement de l'immunité des moutons algériens, emploie, non pas les vaccins ni les produits chimiques, mais les virus très virulents, dilués. (Par la même méthode, M. Straus a vacciné les chiens contre la morve.) L'immunité, une fois obtenue par l'injection intra-veineuse de cultures diluées, doit être renforcée par l'inoculation réitérée de grandes quantités de cultures.

MM. Emmerich et Fowitsky vaccinent les lapins contre la pneumonie par la même méthode : par l'injection intra-veineuse, à doses très petites, du streptocoque lancéolé virulent. Ils augmentent l'immunité

par des injections sous-cutanées répétées des cultures virulentes. Les lapins ainsi préparés sont tués, leurs muscles et organes internes sont hachés. La masse obtenue est mise dans un linge et soumise à la pression de 300-400 atmosphères. On obtient ainsi le suc curatif qui donne l'immunité contre la pneumonie aux lapins et aux souris. Ce suc n'agit pas comme les vaccins pastoriens ou les vaccins chimiques, car son effet est immédiat : les animaux deviennent réfractaires à l'injection par le pneumocoque, qui leur a été inoculé avant l'injection du suc curatif. Les auteurs ont même réussi à guérir des souris qui avaient déjà des signes visibles de l'infection pneumonique. Ainsi se trouve réalisé le but idéal de la science médicale et la guérison de la maladie infectieuse.

La haute importance de ce résultat des recherches d'Emmerich et Fowitsky rendait extrêmement désirable leur confirmation par d'autres expérimentateurs. Cette confirmation a déjà paru dans le travail de MM. G. et F. Klemperer. Ce travail a été fait indépendamment du précédent, et a été publié presque simultanément. MM. Klemperer ont réussi à vacciner les lapins contre le microbe pneumonique par des procédés variés. Ainsi, par exemple, ils ont vu comme Netter que les crachats des pneumoniques, après la crise, peuvent ne pas tuer les lapins et leur donner l'immunité. Ils ont vacciné deux lapins par l'exsudation pleurétique purulente métapneumonique qui ne contenait pas de microbes, ainsi que par des crachats rouillés pneumoniques privés par le chauffage de leurs microbes. Ils ont vacciné encore par l'extrait glycériné des cultures du microbe, chauffé à 60°. Leur méthode préférée consiste dans l'emploi de cultures du pneumocoque dans le bouillon, qui sont chauffées 1 à 2 heures à 60°, ou 2 à 3 jours entre 41 et 42°. L'immunité apparaît 14 jours après l'injection sous-cutanée de ce vaccin, et 3 à 4 jours seulement après son injection intra-veineuse. Les auteurs notent le fait intéressant que cette immunité disparaît parfois brusquement sans aucune raison apparente. Ils l'ont vue se transmettre par l'hérédité.

Jamais, avec les vaccins chimiques, les auteurs n'ont réussi à guérir une infection déjà produite. Toujours l'immunité vaccinale a employé un temps plus ou moins long pour se produire.

Au contraire, le sérum des lapins vaccinés peut, non seulement vacciner les animaux contre une infection ultérieure, mais aussi guérir les animaux malades.

Les auteurs ont pu ainsi réaliser l'intéressante expérience suivante. Un lapin est inoculé par le pneumocoque; 24 heures après, il a de la fièvre, jusqu'à 41°. On prend son sang qu'on inocule à un autre lapin qui succombe plus tard à la pneumonie. Au premier lapin, on injecte dans les veines 8 cc. du sérum d'un vacciné et il ne meurt pas.

MM. Klemperer ont étudié par quelles propriétés le sérum des vaccinés donne l'immunité. Ils ont trouvé qu'il ne possède pas d'influence

bactéricide, mais qu'il détruit le poison pneumonique. Ainsi, par exemple, les cultures filtrées du pneumocoque et très toxiques deviennent inoffensives si on les mêle au sérum des vaccinés. Les auteurs ont encore réussi à caractériser, comme substances albuminoïdes, d'un côté, la *pneumotoxine*, qui est toxique pour les lapins et leur donne l'immunité vaccinale, et d'un autre côté, l'*antipneumotoxine*, qui détruit la précédente et qui est la cause de l'immunité et de la guérison. Toutes les deux sont précipitées par l'alcool. Dans la seconde partie de leur travail, les auteurs appliquent ces données expérimentales à la pathologie de la pneumonie de l'homme.

Ils considèrent celle-ci comme l'empoisonnement par la pneumotoxine, qui est combattu pendant la crise par la production de l'antitoxine. En effet, ils ont trouvé que le sérum des pneumoniques après la crise peut guérir l'infection pneumonique chez les lapins.

Forts de ces données et après avoir essayé sur eux-mêmes l'injection sous-cutanée du microbe pneumonique virulent et du sérum antitoxique, les auteurs sont entrés dans le domaine de la médecine pratique. Ils ont essayé de produire la crise chez les pneumoniques par le sérum curatif. Ils ne l'ont fait jusqu'ici que dans six cas et n'osent pas en tirer des conclusions décisives. Mais leurs résultats sont très encourageants. Dans tous les cas, la fièvre est tombée 6 à 12 heures après l'injection sous-cutanée du sérum. Chez deux typhiques, au contraire, cette injection n'a produit aucun effet sur la température.

Les auteurs invitent les autres médecins à contrôler leurs expériences et à les aider à atteindre le but : le remède sûr et spécifique contre cette maladie si importante — la pneumonie fibrineuse de l'homme.

Nous n'avons pas besoin de rappeler que ces travaux sont dus exclusivement à la nouvelle théorie de l'immunité qui l'attribue aux substances chimiques, protéides défensives ou alexines. MM. Klemperer croient que l'antitoxine est produite par la réaction de l'animal contre la toxine pneumonique. MM. Emmerich et Fowitsky émettent même l'hypothèse que le suc curatif est produit par les cellules en dégénérescence parenchymateuse ou graisseuse provoquée par la toxine. Ces vues sont très discutables et le mécanisme de la production des protéides défensives est probablement tout autre. Ce qui est important pour le moment, c'est le fait de leur existence et leur rôle dans la possibilité du traitement spécifique et rationnel des maladies.

N. Gamaleia.

Le sérum du sang des animaux vaccinés contre la rage; son rôle dans l'immunité et la guérison de cette maladie, par **G. Tizzoni** et **R. Schwarz**. (*Riforma medica*, 23 août 1891.)

Par une légère modification de la méthode de Pasteur, les auteurs ont réussi à vacciner les lapins contre la rage. Le sérum de ces lapins

vaccinés se montra doué de la propriété de détruire le virus rabique quand il est mêlé *in vitro* à la substance nerveuse venant des animaux succombés à la rage. La constatation de cette destruction se faisait par l'introduction sous la dure-mère par trépanation de la substance soumise à l'influence du sérum. Le sérum des lapins, non vaccinés, n'avait aucune action sur le virus rabique.

Le sérum des lapins vaccinés a aussi la propriété de conférer d'une façon constante l'immunité aux lapins neufs si on le leur injecte dans les veines en quantité de 5 cc.

La substance active du sérum est précipitée par l'alcool et par le sulfate de magnésie, ce qui la ferait rentrer dans la classe des globulines. Cette substance détruisant le virus rabique n'a aucune action sur le poison tétanique dont l'antitoxine est par conséquent différente.

Le sérum des chiens vaccinés agit dans le même sens que celui des lapins, mais a une efficacité beaucoup plus restreinte.

N. Gamaleïa.

Recherches sur la propriété bactéricide du sang dans les divers états de l'organisme, par **S. Bakounine** et **G. Boccardi.** (*Riforma medica,* 19 août 1891.)

Les auteurs ont constaté que le sang des pigeons qui sont réfractaires au charbon, détruit rapidement *in vitro* la bactéridie charbonneuse. Le sang des pigeons soumis à l'inanition qui deviennent dans ces conditions sensibles au charbon (Canalis et Morpurgo), n'a plus *in vitro* cette action destructive intense. La saignée répétée, au contraire, n'a pas modifié ni l'immunité des pigeons contre le charbon, ni l'action destructive de leur sang sur la bactéridie.

En expérimentant sur les chiens, les auteurs ont constaté que les saignées répétées ne diminuent pas la propriété microbicide de leur sérum étudiée par rapport au bacille typhique. Ils ont vu, en outre, que les variations de l'hémoglobine, du nombre des globules rouges et blancs et de la résistance de ces globules du sang, ne sont en aucun rapport avec le pouvoir germicide du sang.

N. Gamaleia.

Sur l'influence de la ligature du conduit cholédoque sur les échanges nutritifs, par **Kravkoff.** (*Vratch,* 1891, n° 29.)

L'auteur a lié le conduit cholédoque chez les chiens et les a soumis à l'inanition. Il a constaté que dans ces conditions ils maigrissent extrêmement vite. Cette accélération de la métamorphose porte surtout sur les substances azotées et la quantité d'acide urique dans l'urine devient relativement plus grande. La quantité d'acide sulfurique excré-

tée est aussi relativement augmentée. On trouve dans l'urine des quantités considérables de diastase. L'auteur interprète ces résultats en ce sens que par la ligature en question le foie est entravé dans son rôle synthétique et antitoxique.

N. GAMALEÏA.

Recherches expérimentales sur l'immunité. — Sur la ricine. (*Deutsche mediz. Wochenschr.*, 1891, n° 32, p. 976), par **Ehrlich.**

Éclairé par le rôle prépondérant que jouent les toxalbumines dans les maladies infectieuses, Ehrlich a étudié deux albumines toxiques d'origine végétale, la ricine retirée des grains de ricin, et l'abrine, l'albumine toxique de la graine de jéquirity. Grâce à l'initiative de Kobert, ces deux substances existent actuellement dans le commerce, à un état suffisant de pureté. Pour obtenir ces deux albumines, on traite la graine par une solution aqueuse de chlorure de sodium à 10 p. 100, on précipite par le sulfate de soude et on purifie par dialyse. Ce sont des corps incolores, facilement solubles dans l'eau chargée de 10 p. 100 de chlorure de sodium; l'ébullition les fait coaguler et détruit leurs propriétés physiologiques.

La ricine, ainsi que l'ont montré Kobert et Hillmark, est extrêmement toxique. Injectée dans la veine, elle est mortelle à la dose de 3 milligrammes par kilogr. d'animal. Par la voie digestive, son activité est cent fois moindre, encore assez grande cependant pour faire penser que la dose de $0^{gr},18$ serait mortelle pour un homme adulte.

D'après Ehrlich, la toxicité de la ricine est variable selon les espèces animales. Les cobayes présentent une sensibilité extraordinaire : 1 gramme de ricine du commerce suffirait pour tuer un million et demi de cobayes. Les souris blanches sont beaucoup moins sensibles, mais elles sont encore sûrement tuées, au bout de deux à quatre jours, par l'injection sous-cutanée d'un centième d'une solution de 1 : 750 000 à 1 : 200 000 de ricine de Merck. Les animaux présentent de la diarrhée et de la prostration; à l'autopsie, on trouve généralement un état hémorrhagique de l'intestin et souvent du tissu cellulaire sous-cutané; d'autres fois, c'est plutôt un état rappelant le choléra que l'on constate; l'intestin est fluctuant, œdémateux et rempli d'un liquide séreux, d'aspect riziforme.

L'auteur s'est attaché à rendre les souris réfractaires à la ricine. L'emploi, dans ce but, des injections sous-cutanées est peu pratique, à cause de l'inflammation locale intense que l'on provoque ainsi. On arrive beaucoup plus facilement au résultat en faisant ingérer la toxine aux animaux. On commence par des doses très faibles que l'on répète et que l'on augmente quotidiennement. La ricine est incorporée à des biscuits Albert pulvérisés, de façon à faire une pâte consistante, que l'on dessèche rapidement; on peut ainsi exactement préciser la dose

de ricine quotidiennement absorbée par l'animal. Une dose de 2 centigrammes de ricine est tolérée par la souris; une dose de 35 milligrammes la fait périr au bout de cinq à six jours. En faisant commencer l'ingestion par la dose de 2 milligrammes et en augmentant journellement, on arrive à faire supporter à la souris, au bout de deux mois, la dose quotidienne énorme de 5 décigrammes de ricine, dose plus que suffisante sans doute pour tuer un homme adulte.

Chez les animaux ainsi traités on provoque une véritable immunité. Une souris normale succombe sûrement à la suite de l'injection sous-cutanée de 1 cc. d'une solution de ricine à 1 : 200000; les souris préparées comme il vient d'être dit supportent l'injection sous-cutanée de 1 cc. d'une solution à 1 p. 1000 à 1 p. 500 et même à 1 p. 250.

L'immunité ainsi acquise est encore plus saisissante si on expérimente sur la conjonctive de l'œil. Chez des souris normales, l'attouchement de la conjonctive avec une solution de ricine à 0,5 ou à 1 p. 100 produit une inflammation intense et parfois la panophthalmie; chez les souris, au bout de quelques semaines d'ingestion de ricine, on peut frictionner la conjonctive avec une solution presque pâteuse de ricine dans l'eau salée, sans déterminer aucun accident. Cette immunité locale de la conjonctive dérivant de l'immunisation générale par la voie digestive, est des plus saisissantes.

Le moment de l'apparition de l'immunité a été l'objet de recherches intéressantes. Pendant les cinq premiers jours de l'alimentation avec la ricine (ingestion de 1 milligramme le premier jour et 1 milligramme en plus chaque jour suivant), aucune immunité ne se manifeste à l'égard des inoculations sous-cutanées d'épreuve. L'immunité ne commence à apparaître qu'au sixième jour, où brusquement les animaux résistent à une injection sous-cutanée d'épreuve treize fois plus forte que celle supportée la veille. Il ne s'agit donc pas là d'une accoutumance graduelle : dans les cinq premiers jours, aucune trace de résistance plus forte, puis soudain, au sixième jour, l'immunité apparaît. A partir de ce moment, sous l'influence de l'ingestion répétée de doses graduellement croissantes, cette immunité se renforce; au vingt et unième jour, les souris résistent à l'injection sous-cutanée de doses quatre cents fois supérieures à la dose mortelle pour une souris témoin. L'auteur insiste sur cette apparition brusque, en quelque sorte critique, de l'immunité vers le sixième jour et la rapproche de la chute critique de la fièvre que l'on observe vers la même époque dans certaines maladies aigüës, la pneumonie, la rougeole : cette chute peut, elle aussi, tenir à l'apparition critique de l'immunité.

L'immunité contre la ricine est une propriété durable : six mois après la cessation des ingestions, l'œil des souris se montre encore réfractaire à des attouchements avec des solutions tellement concentrées qu'elles entraînent des ophthalmies mortelles chez les animaux témoins.

« Il en résulte que la résistance à la ricine, par beaucoup de ses caractères, par la rapidité avec laquelle elle s'installe, par son apparition critique, par son extraordinaire énergie, se sépare nettement de l'accoutumance pure et simple et se rapproche beaucoup de ce que, pour les maladies infectieuses, on appelle immunité. »

Cette analogie se retrouve pour un autre caractère, tout aussi fondamental. Behring et Kitasato ont montré que l'immunité, pour la diphtérie et le tétanos, peut être ramenée à la propriété que possède le sang de neutraliser le poison diphtérique ou tétanique. Ehrlich a pu de même s'assurer que le sang des animaux immunisés contre la ricine contient une substance antitoxique, qu'il appelle *anti-ricine*, et qui détruit complètement le pouvoir toxique de la ricine. Des solutions de ricine contenant une dose de poison cinq fois supérieure à la dose mortelle sont rendues inoffensives si on les mélange avec du sang d'une souris rendue réfractaire à la ricine. En outre, l'injection de sang d'animaux réfractaires à d'autres animaux leur confère l'immunité.

L'auteur se réserve de publier sous peu les résultats qu'il a obtenus, dans cette voie nouvelle et si intéressante, avec le principe actif du jéquirity, l'abrine.

STRAUS.

De l'influence de la lymphe de Koch sur la tuberculose expérimentale du lapin, par **Baumgarten.** (*Berliner Klin. Wochenschrift*, n° 19, 1891).

L'auteur étudie les effets de la lymphe de Koch sur les tubercules de la *chambre antérieure* de l'œil du lapin.

Dès l'apparition des premiers tubercules, il commence le traitement par la lymphe aux doses de 5 centigrammes à 1 gramme. Il a observé une réaction locale des plus évidentes (état trouble des milieux de l'œil, iritis exsudative, conjonctivite muco-purulente, parfois gonflement des paupières). La température montait à 40°, 41° et même au delà. Dans l'intervalle qui séparait les premières injections de tuberculine, retour à l'état normal; pas de modifications apparentes des tubercules.

Mais plus tard l'état trouble des milieux de l'œil devint persistante : opacité de la cornée. Cette altération est beaucoup plus prononcée que chez les témoins. Les tubercules de la cornée et surtout de la conjonctive sont favorables à l'étude. Ils perdent de plus en plus leurs contours, s'aplatissent, deviennent jaunâtres, se ramollissent et s'ulcèrent.

Lorsque l'inoculation est faite avec une substance virulente, l'évolution, malgré le traitement, est beaucoup plus rapide que chez les témoins, l'amaigrissement est plus prononcé, et les animaux meurent plus tôt, présentant d'ailleurs à l'autopsie la même généralisation des tubercules que les animaux de contrôle.

Si la matière inoculée est peu virulente, l'auteur a observé dans un cas une guérison; il existait un seul foyer tuberculeux de l'iris, qui avait fait hernie; ce foyer s'est éliminé, et l'animal guérit après avoir reçu 6gr,9 de la lymphe de Koch. Pendant la durée du traitement, amaigrissement notable. Après la cessation des injections, l'animal reprit; enfin il ne réagit plus par la lymphe. L'auteur présume qu'il n'existe pas de tuberculose métastatique; c'est ce que l'autopsie, qu'il se réserve de faire, fera connaître.

Il faut ajouter que le témoin est également en voie de guérison.

Les autres lapins inoculés avec une culture atténuée sont tous morts avec de la tuberculose généralisée.

Microscopiquement, Baumgarten a constaté que la lymphe de Koch déterminait une inflammation exsudative dans le tissu de granulations qui environne les tubercules; ceux-ci ne réagissent pas, puisqu'ils ne possèdent pas de vaisseaux. Cette inflammation entoure le tubercule, l'isole et provoque son énucléation, lorsqu'il est superficiel. Dans d'autres cas, l'auteur a vu une infiltration des tubercules par des leucocytes polynucléaires et par l'exsudat; les tubercules étaient transformés en des foyers quasi suppurés.

La lymphe de Koch n'a pas d'action directe sur les bacilles, on les retrouve avec leur forme, leur virulence, leur disposition et leur nombre, absolument comme chez les témoins. Sur quelques préparations il semble même qu'il y ait prolifération des bacilles.

La lymphe de Koch ne confère aucune immunité aux tissus qui n'ont pas encore été infectés par le bacille de Koch. BRUHL.

Des lésions de la moelle dans la scoliose de l'enfance, par **M. Klippel.** (*Gaz. hebd. de méd. et de chirurgie*, mars 1891.)

D'après ce travail, bien des cas de scoliose de l'enfance ne venant pas d'une cause précise, comme une pleurésie, une attitude vicieuse, le rachitisme, etc., paraissent se développer comme un trouble trophique musculaire et osseux, développé sous l'influence d'une lésion de la moelle évoluant pendant la vie intra-utérine ou après la naissance.

La lésion anatomique rencontrée sur toute la hauteur de l'une des cornes de moelle dorsale, rappelle ce que l'on voit dans les arrêts de développement consécutifs à une amputation datant d'une époque où la croissance n'est pas terminée. L'auteur s'est donc demandé si la lésion nerveuse n'était pas consécutive à la scoliose et n'était pas en rapport avec les lésions du squelette et des muscles. D'après lui, l'hypothèse d'une lésion primitive du centre spinal est en rapport avec ce que l'on voit dans beaucoup de maladies nerveuses organiques présentant la scoliose au nombre de leurs symptômes, par exemple : la syrin-

gomyélie, la paralysie infantile, l'ataxie héréditaire et même le tabes dans quelques cas récemment étudiés.

La lésion, qui parfois est visible à l'œil nu sur des coupes transversales de la moelle, correspond à une déformation atrophique, à une asymétrie des cornes antérieures.

R. Wurtz.

Sulla malattia di Morvan (*Bollettino della R. Accademia medica di Roma*, 1891, xvii), par **E. Marchiafava** et **A. Bignami**.

Ce travail renferme deux observations nouvelles et intéressantes de maladie de Morvan. Dans le premier cas il s'agit d'une femme de 55 ans, chez qui la maladie avait débuté par les pieds, pour s'étendre ensuite aux membres supérieurs. Deux planches montrent avec une grande netteté les déformations caractéristiques des quatre membres. Les troubles sensitifs consistaient surtout dans l'abolition des divers modes de la sensibilité, avec une dissociation partielle de l'anesthésie dans une zone restreinte. Pas de troubles des sens spéciaux, ni de scoliose.

Dans le second cas, relatif à un homme de 54 ans, la maladie débuta, après un traumatisme, également par les pieds. Mais elle resta limitée aux membres inférieurs et s'accompagna d'incontinence d'urine. L'articulation tibio-tarsienne était le siège d'un arthropathie. Il existait une dissociation imparfaite de l'anesthésie. Pas de scoliose.

Ces observations sont remarquables à cause du début par les membres inférieurs dans les deux cas, et par la limitation des lésions à ces extrémités dans le second. On sait que la participation des membres inférieurs est un fait rare dans la maladie de Morvan.

Les auteurs admettent l'identité de la maladie de Morvan et de la syringomyélie, conformément à l'opinion que nous avons défendue avec M. Achard dans ces *Archives*.

A. J.

Anatomie pathologique de la moelle épinière (45 planches en héliogravure), par **Paul Blocq** et **A. Londe**. Paris, 1891, G. Masson édit.

Cet atlas reproduit des préparations histologiques de la plupart des affections organiques de la moelle épinière, en des héliogravures très réussies.

Il est précédé d'une préface de M. Charcot, qui présente, en des termes que nous ne pouvons mieux faire que de citer, le travail de ses élèves : « L'atlas que publient MM. Paul Blocq et A. Londe est composé de documents recueillis pour la plupart sous mes yeux, dans le service de la clinique des maladies du système nerveux à la Salpêtrière. C'est dire que le plus grand nombre des préparations qui y sont figurées ont

été examinées par moi et qu'elles concernent des malades que j'ai étudiés cliniquement au cours de mes leçons. Cette circonstance me met fort à l'aise pour présenter cette publication et la recommander, car je puis sans réserve me porter garant du soin scrupuleux que les auteurs y ont apporté. » Ce volume est, en effet, extrêmement intéressant en ce que les documents qui y figurent seront utilement mis à profit pour la recherche scientifique.

A. J.

De la production dans l'organisme d'acide lactique et de glucose par manque d'oxygène, par **Trasaburo Aracki** (*Zeitschr. f. physiol. Chemie*, XV Bd, H. 3 und 4, 1891).

T. Aracki a fait le dosage de l'acide lactique par le procédé de *Werther* et *Drechsel*, procédé qu'il démontre, par des expériences de contrôle, être d'une exactitude parfaite et empêcher toute confusion avec les combinaisons chlorées.

Le dosage du sucre fut fait par les méthodes de polarisation et de fermentation, ou, quand la matière à examiner était en quantité trop faible pour un dosage exact, une estimation approximative était faite par le procédé de *Trommer* ou la réaction de la phénylhydrazine à l'ébullition.

Les expériences sur divers animaux, devant servir à démontrer l'influence du manque d'oxygène, furent faites : 1° par introduction de ces animaux dans un espace clos, où régnait continuellement une même pression atmosphérique et où CO^2 était absorbé par KoH, selon le principe de Regnault; 2° par intoxication lente au moyen du CO, dans le même espace.

Un couvercle mobile permettait, en cas de besoin, l'introduction d'air frais dans l'espace clos.

Enfin l'auteur institua des recherches sur le sang, les urines d'animaux empoisonnés par le curare, la strychnine, sur les urines d'épileptiques, émises immédiatement après l'accès.

Résultats. — 1° Les expériences faites sur des chiens, des lapins, des poules, démontrent unanimement qu'en cas de bonne alimentation et de séjour dans une atmosphère dont l'oxygène diminue, il passe dans l'urine de l'acide lactique, du glucose et même de l'albumine coagulable par la chaleur.

Ni avant l'expérience, ni un certain temps après, on ne trouvait pas les substances susdites dans l'urine.

Si la mort de l'animal survenait par asphyxie ou par des complications spéciales, on trouvait du sucre et de l'acide lactique dans le sang.

Vu donc qu'à l'état normal le sang ne renferme que des traces de glucose et d'acide lactique, il est hors de doute que le manque d'oxygène agit comme agent causal de leur apparition.

2° Si les animaux étaient malades ou soumis à l'inanition depuis plusieurs jours, on trouva, par suite du manque d'oxygène, de l'acide lactique et de l'albumine, mais pas de glucose.

3° Les expériences faites sur des chiens, des lapins et des poules, au moyen du CO, donnent les mêmes résultats que par le manque d'O.

4° Les chiens, empoisonnés par le curare et dont la vie est entretenue par la respiration artificielle, éliminent peu d'urine, mais dans le sang on trouve du sucre et de l'acide lactique. *Idem* chez les grenouilles.

5° L'empoisonnement par la strychnine chez la grenouille détermina l'apparition du glucose et de l'acide lactique dans l'urine.

6° Dans les urines d'épileptiques (3e cas), recueillies immédiatement après l'accès, on trouva de l'albumine et de l'acide lactique, mais pas de glucose.

Conclusions. — L'apparition de l'acide lactique dans le sang et l'urine est due non à l'activité musculaire exagérée, mais au manque d'O (à preuve sa présence dans l'empoisonnement par le curare, où tous les muscles sont immobiles); corrélativement il existe une augmentation de l'ammoniaque dans l'urine et un abaissement de la température.

Le manque d'oxygène est aussi cause de l'apparition dans l'urine de glucose (chez les animaux bien nourris) et d'albumine.

Le sucre est probablement un produit intermédiaire de la formation de l'acide lactique aux dépens du glycogène.

Le sucre peut se produire déjà dans le foie. L'acide lactique ne se produit que dans les muscles et les autres tissus.

De Buck.

Sur la production de l'acide lactique et du glucose dans les organes, en cas de troubles circulatoires et d'empoisonnement par l'acide cyanhydrique, par **Herman Zillessen.** (*Zeitschrift für physiol. Chemie*, XV Bd, 5 Heft, 1891.)

Zillessen veut élucider le point de savoir si, par manque d'O, artificiellement produit dans les organes vivants, on pourrait démontrer la production, dans ces organes, de glucose et d'acide lactique.

I. — Expériences sur muscles de chien. Ligature des artères. Analyse du sang retournant de ces muscles par les veines et analyse des urines.

II. — Expériences sur le foie de chien et lapin. Ligature de l'artère hépatique. Analyse d'urines.

III. — Empoisonnement de divers animaux par HCy.

Conclusions. — 1° En empêchant l'arrivée de O au muscle et au foie on voit ces organes produire pendant la vie une plus grande quantité d'acide l'actique.

2° La diminution de l'alcalescence du sang, dans l'empoisonnement

par HCy est produite par l'augmentation de la quantité d'acide lactique dans le sang.

3° La richesse du sang en sucre est augmentée par HCy.

4° La différence d'action de HCy sur la coloration du sang chez les animaux à sang froid et à sang chaud repose sur la différence de température.

De plus, l'auteur croit, à la suite de ses expériences et de celles d'Aracki, que *beaucoup de maladies*, ayant pour résultat une diminution, une réduction de l'O du sang, provoquent la diminution de l'alcalescence du sang par la surproduction de l'acide lactique et la neutralisation par celui-ci des sels basiques, comme H. Meyer et v. Jaksch l'avaient soupçonné sans pouvoir le démontrer.

De Buck.

Rapport sur les protéides du lait, par **W. D. Halliburton**, professeur de physiologie au King's College, à Londres. (*The British medic. Journ.* May 23, 1891.)

Voici les conclusions de cet important travail :

1° La principale protéide du lait, appelée *caséinogène*, se laisse précipiter par certains sels neutres, ou par l'acide acétique, et se laisse le mieux isoler à l'état pur par la combinaison de ces deux méthodes de précipitation.

2° Le nom de « caséine » doit être réservé au produit caillebot, formé par le caséinogène sous l'action de la présure.

3° Dans la classification des protéides, la caséine se range à côté des autres protéides insolubles, comme la fibrine et le gluten, formées par l'action d'un ferment aux dépens de protéides préexistantes d'une solubilité plus forte.

4° Le caséinogène doit être rangé dans un groupe nouveau, à côté de la protéide du petit-lait. Ces deux protéides ont une grande ressemblance avec les globulines; la principale différence consiste en ce qu'elles ne précipitent pas de leurs solutions par la chaleur comme les globulines; mais que ces solutions ne deviennent qu'opalescentes.

Cette opalescence même, quand on n'a pas chauffé trop longtemps, disparaît par refroidissement.

5° La lactalbumine ressemble très bien dans ses propriétés à la sérum-albumine. Non seulement cependant, la première diffère de la seconde par son pouvoir rotatoire et sa composition élémentaire, comme il a été suffisamment démontré, mais encore par ses propriétés coagulatrices sous l'influence de la chaleur et sa propriété de se précipiter par l'action de certains sels neutres.

6° Le caséinogène et la lactalbumine sont les seules protéides renfermées dans le lait.

7° La protéide décrite sous le nom de lactoglobuline n'existe pas.

L'erreur provient de ce qu'on n'a pas reconnu que les deux sels — chlorure sodique et sulfate de magnésie — réunis en solution saturée, précipitent l'albumine.

8° Les protéides respectivement appelées lacto-protéine, peptone et hémialbumose n'existent pas dans le lait. L'erreur de ceux qui les y trouvent résulte de fausses méthodes et analyses.

9° Quand le lait s'acidifie, sous l'influence de la fermentation lactique, il s'y développe des protéides primaires, notamment la protoprotéose.

10° La protéide appelée protéide du petit-lait, formée par l'action du ferment lab, n'appartient ni à la classe des peptones ni à celle des protéoses, mais demande à être classée à part, avec le caséinogène, dans un groupe nouveau de protéides se rapprochant des globulines.

De Buck.

Formulaire magistral, par **M. Bouchardat**, 29e édit. Paris, 1891, Félix Alcan.

La 29e édition du classique formulaire de Bouchardat vient de paraître. Cette nouvelle édition, outre les formules consacrées par un long usage, renferme l'indication et le mode d'emploi des agents si importants qui ont enrichi dans ces dernières années les ressources de la thérapeutique, notamment des *hypnotiques*, des *antithermiques* et des *antiseptiques* de la classe des carbures, des phénols et des composés iodés. Une autre addition intéressante est la *liste des mets permis aux glycosuriques*, dressée par Bouchardat et qui n'existait que dans le *Traité du diabète* du même auteur.

Le Gérant : G. Masson.

Paris. — Typ Chamerot et Renouard, 19, rue des Saints-Pères. — 27816.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

CONTRIBUTION
A L'ÉTUDE DU POISON TUBERCULEUX

Par MM. I. **STRAUS** et N. **GAMALEIA**.

Dans l'étude d'une maladie infectieuse, la tâche qui s'impose tout d'abord à l'expérimentateur est de mettre en évidence, d'isoler et de cultiver le microbe pathogène, puis de reproduire, à l'aide de la culture pure, la maladie spontanée. On sait avec quel succès ce but a été atteint pour un bon nombre de maladies. Mais ce n'est là qu'une première étape dans cette investigation. Il faut ensuite établir comment et par quels moyens le microbe intervient pour provoquer les phénomènes morbides, les lésions et la mort. Nous savons déjà que les microbes agissent surtout en empoisonnant l'économie par les substances toxiques qu'ils élaborent. Pour quelques maladies infectieuses, on a réussi à reproduire, à l'aide des toxines développées dans les cultures, sinon tout l'ensemble de la maladie, du moins ses manifestations les plus caractéristiques.

Le même programme doit s'appliquer à l'étude de la tuberculose. Nous savons que le bacille de Koch est la cause de la maladie; il faut maintenant expliquer son action pathogène et rechercher dans les cultures les substances toxiques capables de reproduire, plus ou moins complètement, les symptômes et les lésions de la tuberculose. Dans cet ordre de recherches, il s'agit d'abord, non pas d'extraire et de caractériser chimiquement telle ou telle substance obtenue dans les cultures, mais surtout d'y trouver des produits dont les effets se rappro-

chent aussi étroitement que possible des effets de la maladie spontanée. L'étude chimique proprement dite ne peut venir qu'après.

Un certain nombre d'expérimentateurs nous ont déjà précédés dans cette voie. Koch a montré que les bacilles tuberculeux tués, injectés sous la peau des cobayes, déterminent la formation de pus[1]. En isolant la tuberculine, il a montré l'existence dans les cultures d'une substance spéciale, remarquable surtout comme un réactif révélateur des lésions tuberculeuses. Maffucci, en inoculant sous la peau de cobayes des cultures de la tuberculose tuées par le vieillissement ou par le chauffage discontinu à 70°, a vu les animaux mourir au bout de plusieurs mois avec une cachexie spéciale[2]. Enfin, dans un récent et remarquable travail, Prudden et Hodenpyl (de New-York) ont injecté dans la veine des lapins des cultures du bacille tuberculeux, tuées par la chaleur, et ont constaté, en sacrifiant les animaux, que ceux-ci présentaient des lésions tuberculeuses des poumons et des autres viscères, comparables à celles que provoquent les cultures vivantes[3]. En injectant dans la circulation générale du lapin les cadavres d'un grand nombre d'autres microbes, ils n'ont jamais provoqué de lésions analogues, et n'ont même pu retrouver dans les organes les corps des microbes injectés. Pour interpréter ces résultats, les expérimentateurs américains rappellent les recherches bien connues de H. Buchner sur l'action pyogène développée par la protéine contenue dans le corps des bactéries. MM. Héricourt et Ch. Richet, ainsi que plus récemment MM. Courmont et Dor, en injectant des cultures filtrées de tuberculose, ont constaté qu'on obtenait ainsi des effets toxiques ou vaccinants. Ces résultats, malgré leur intérêt, ont été obtenus avec des cultures de tuberculose aviaire et ne rentrent pas directement dans notre sujet.

1. Koch, *Forsetz. der Mittheilungen über ein Heilmittel gegen Tuberculose.* (*Deutsche med. Wochens.*, 15 janvier 1891.)

2. Maffucci, *Ueber die Wirkung der reinen sterilen Culturen des Tuberkelbacillus.* (*Centralbl. f. allg. Pathol.* 15 déc. 1890.)

3. Prudden et Hodenpyl, *Studies on the action of dead Bacteria in the living body* (*New-York med. Journ.*, 6 et 20 juin 1891).

Nos expériences ont été faites avec des cultures de tuberculose humaine offrant les caractères que nous avons exposés en détail dans un mémoire précédent[1]. Ces cultures étaient faites sur agar peptonisé et glycériné, ou dans différents milieux liquides (bouillon glycériné, sucré).

L'âge de ces cultures variait entre un mois et demi et six mois.

I. — ACTION DES BOUILLONS DE CULTURE FILTRÉS

Pour obtenir des cultures abondantes sur le bouillon, nous employions le procédé suivant qui est décrit dans notre précédent mémoire en ces termes : « Le moyen qui nous a le mieux réussi a consisté à faire flotter à la surface du liquide des parcelles minces de culture provenant du milieu solide. On obtenait ainsi un développement extrêmement abondant, sous forme d'une membrane blanche, sèche et verruqueuse. » (*Mém. cité.*, p. 462.) — Ce procédé si commode a été utilisé aussi par Koch pour la fabrication en grand de la tuberculine.

Dans une première série d'expériences, des bouillons dans lesquels le bacille tuberculeux avait depuis plusieurs mois et très abondamment végété furent filtrés sur du papier ou par le filtre Chamberland. La filtration à travers le papier laisse passer un certain nombre de microbes, néanmoins nous l'avons employé pour un certain nombre d'expériences portant sur des lapins; on sait, en effet, que lorsque les bacilles de la tuberculose sont injectés en très petit nombre, sous la peau ou dans les veines des lapins, ils ne déterminent aucun effet.

Des bouillons de culture ainsi filtrés furent injectés à la dose de 1 à 10 centimètres cubes dans la veine ou sous la peau de lapins. Plusieurs de ces lapins furent soumis à des injections répétées trois ou quatre fois, à cinq ou six jours d'intervalle. Après chaque injection, l'animal présentait une légère diminution de poids; puis il récupérait rapidement

1. STRAUS et GAMALEIA, *Recherches expérimentales sur la tuberculose. — La tuberculose humaine, sa distinction de la tuberculose des oiseaux* (*Arch. de méd. exp.*, 1er juillet 1891).

son poids normal. L'animal restait en parfait état de santé, et quand on le sacrifiait au bout de quelques semaines ou de plusieurs mois, on ne trouvait aucune lésion.

Il en était autrement quand l'injection sous-cutanée du liquide était pratiquée sur des animaux (lapins, cobayes) déjà tuberculeux. Ces animaux présentaient alors un ensemble de symptômes rappelant tout à fait la réaction que provoque chez eux la tuberculine de Koch.

En somme, en dehors de ces effets spéciaux sur les animaux déjà tuberculeux, nous n'avons pas constaté dans les liquides de culture du bacille de la tuberculose l'existence d'un poison capable de reproduire l'un des symptômes ou l'une des lésions propres à la tuberculose.

II. — Action des cadavres des bacilles tuberculeux

Des cultures abondamment développées du bacille de la tuberculose humaine sur gélose glycérinée sont détachées, à l'aide du fil de platine, de la surface de la gélose, broyées dans un mortier et délayées dans de l'eau distillée. Les suspensions ainsi obtenues variaient selon leur richesse en bacilles. Pour apprécier approximativement la teneur en bacilles de ces diverses suspensions, nous avons pratiqué la pesée des bacilles contenus dans un centimètre cube de ces suspensions, procédé commode introduit par MM. Grancher et Ledoux-Lebard[1]. Les suspensions épaisses contenaient approximativement, par centimètre cube 0gr,01 de bacilles desséchés dans l'exsiccateur à acide sulfurique ; nous avons aussi employé d'autres émulsions : l'une contenant en poids environ vingt fois moins de bacilles que la première, et enfin une émulsion très délayée contenant un poids de bacilles deux cents fois plus faible que la première.

Pour tuer les bacilles, nous avons le plus souvent employé le séjour à l'autoclave à 115° pendant dix minutes.

Injections intra-veineuses. — Des résultats très intéres-

1. Grancher et Ledoux-Lebard, *Études sur la tuberculose expérimentale du lapin* (*Arch. de méd. exp.*, 1891, n° 2, p. 145).

sants sont obtenus par l'injection intra-veineuse des cadavres des bacilles tuberculeux.

Lorsqu'on injecte dans la veine de l'oreille d'un lapin des cultures de bacilles tuberculeux, en suspension épaisse dans l'eau distillée, à la dose d'un demi à plusieurs centimètres cubes, l'animal ne présente aucun symptôme immédiat. Au bout de quelques jours, il commence à maigrir et, si on le pèse régulièrement, on voit qu'il perd graduellement de son poids, surtout pendant les dix premiers jours, au bout desquels il a souvent perdu 400 à 500 grammes. La mort peut déjà survenir à ce moment. Plus souvent, l'animal semble se remettre pendant cinq ou dix jours, puis survient une nouvelle chute rapide du poids et l'animal finit par succomber avec un amaigrissement extrême; il perd parfois la moitié de son poids initial. La mort a lieu ainsi généralement au bout de trois semaines à un mois.

A l'autopsie, on trouve des lésions remarquables. Les poumons sont parsemés de granulations plus ou moins abondantes, parfois extrêmement nombreuses, ressemblant à s'y méprendre aux granulations tuberculeuses.

Elles sont de dimensions variables, les unes extrêmement petites, les autres de la grandeur d'un grain de mil et au delà. Lorsque la mort a été relativement rapide, on ne trouve souvent à l'œil nu qu'un semis extraordinairement fin de granulations qui n'apparaissent nettement qu'avec le secours de la loupe. Le foie et la rate ne présentent pas de lésions analogues. A l'examen microscopique des coupes du poumon, durci par l'alcool, on constate que ces granulations sont formées par des amas de cellules embryonnaires et de cellules épithélioïdes; nous n'avons pas pu constater la présence de cellules géantes. Au milieu des cellules se trouvent des bacilles en nombre variable, facilement colorables par le procédé d'Ehrlich ou de Ziehl. Le plus souvent ces bacilles étaient enchevêtrés les uns dans les autres et agglomérés.

En pratiquant sur la lamelle des frottis avec le tissu du foie et de la rate et en les traitant par le procédé de Ziehl, on met en évidence la présence dans ces organes de bacilles nettement colorables.

La même injection de bacilles tués par la chaleur, pratiquée dans la veine jugulaire du cobaye ou dans la veine saphène du chien, donne les mêmes résultats : présence dans les poumons d'une véritable éruption de tubercules. Les cobayes ayant reçu dans les veines une injection d'un centimètre cube d'une émulsion assez dense de bacilles sont morts très rapidement, au bout d'une semaine environ ; à l'autopsie, nombreuses granulations tuberculeuses dans les poumons, bacilles colorables dans le frottis des divers viscères.

Les lésions que nous venons de décrire se développent quand l'émulsion des bacilles morts est assez épaisse. Quand au contraire on prépare une suspension extrêmement fine, dans laquelle les bacilles sont désunis autant que possible et qu'on les injecte cependant en quantité à peu près égale à celle qui vient d'être dite, les effets sont autres : les animaux maigrissent et meurent exactement comme nous l'avons dit plus haut; mais à l'autopsie les lésions nodulaires du poumon font défaut. La mort dans ces cas a lieu par une sorte d'intoxication, avec cachexie progressive.

Les résultats qui viennent d'être exposés sont ceux que détermine l'injection intra-veineuse de fortes doses de bacilles tués. Si chez le lapin l'on injecte des doses vingt fois plus petites, l'animal maigrit d'abord; au bout de quelques semaines, il reprend son poids primitif et semble avoir récupéré la santé. Mais si à ce moment on lui injecte de nouveau des doses même très faibles de bacilles, vivants ou morts, la mort a lieu généralement déjà au bout de vingt-quatre heures, ce qui ne s'observe jamais, même par l'inoculation de doses énormes, chez le lapin sain. Ce fait prouve que l'animal, sain en apparence, est cependant profondément modifié par le fait de la première injection, qui lui imprime une susceptibilité extrême à l'égard d'une nouvelle infection tuberculeuse. Cette même susceptibilité se retrouve chez le chien soumis à la même injection préalable d'une faible dose de cadavres de bacilles tuberculeux.

Si l'on injecte dans la veine du lapin des doses plus faibles encore (deux cents fois moindres que la dose mortelle), les effets sont absolument nuls. L'animal supporte parfaitement

l'injection et continue à demeurer bien portant. Si on le sacrifie, on ne trouve aucune lésion.

Si l'on répète tous les dix à douze jours l'injection de ces faibles doses, en les augmentant graduellement, on arrive à faire supporter, sans troubles apparents, aux animaux (lapins) des doses très considérables de bacilles morts, doses qui, injectées à des animaux non préparés, détermineraient sûrement cette vulnérabilité spéciale à l'égard de la réinfection, dont nous avons parlé.

Injections intra-péritonéales. — L'injection dans la cavité péritonéale de 1 à 5 centimètres cubes d'une suspension assez dense de bacilles de la tuberculose, tués par la chaleur humide, provoque chez le lapin, le cobaye et le chien, des effets généraux analogues à ceux qu'entraîne l'injection intraveineuse (vulnérabilité plus grande pour la réinfection tuberculeuse, amaigrissement progressif et mort) ; mais ces effets sont beaucoup plus lents à se manifester.

Les lésions constatées à l'autopsie des animaux morts spontanément ou sacrifiés au bout d'un temps assez long (un à trois mois), peuvent se ramener à deux types principaux.

Dans certains cas, on trouve dans la cavité péritonéale des tumeurs de la grandeur d'un grain de poivre à celle d'une noisette, arrondies, isolées ou disposées en chapelet, surtout dans le voisinage du grand épiploon. Quand on incise ces masses, on voit qu'elles sont formées d'une matière puriforme, blanc jaunâtre, homogène, dense, enkystée dans une membrane fibreuse assez épaisse et vascularisée. Cette matière puriforme est constituée par des leucocytes et par des amas de bacilles parfaitement colorables. Par places, à la surface du péritoine, on trouve des plaques jaunâtres, molles, circulaires, peu adhérentes à la séreuse, que l'examen microscopique montre presque exclusivement formées d'une véritable purée de bacilles, entremêlés de globules de pus. Lorsque ces plaques siègent à la surface du foie et de la rate, elles y creusent une légère dépression cupuliforme.

Les lésions qui relèvent de ce premier type sont produites par l'injection intra-péritonéale de quantités relativement considérables de bacilles tués, tenus en suspension grossière

dans le liquide. Lorsque au contraire on a soin de diviser très finement la culture morte, de façon à obtenir une émulsion aussi fine que possible, les lésions sont différentes.

On trouve alors tout le péritoine viscéral et pariétal, ainsi que l'épiploon, recouverts de granulations saillantes, dures, la plupart très petites, quelques-unes plus volumineuses, ayant tout à fait l'aspect des granulations grises, miliaires. La surface du foie, de la rate, celle des intestins sont recouvertes de ce même semis. L'aspect rappelle d'une façon frappante celui de la péritonite tuberculeuse chez l'homme. Les lésions sont exclusivement localisées à la surface péritonéale ; elles ne s'observent jamais dans l'intérieur du foie, de la rate, ou dans aucun autre organe. A l'examen microscopique, ces granulations se montrent formées d'amas de cellules embryonnaires et de bacilles facilement colorables.

Injections sous-cutanées. — Si l'on injecte dans le tissu cellulaire sous-cutané d'un cobaye 1 centimètre cube d'eau tenant en suspension assez épaisse des bacilles de la tuberculose tués par le séjour à l'autoclave à 110°, un empâtement se développe lentement au lieu de l'injection ; l'animal continue à se bien porter. Au bout de quelques semaines l'abcès s'ouvre, donnant issue à du pus crémeux. Ce pus contient des bacilles colorables par les réactifs ordinaires. Les abcès ainsi provoqués ont peu de tendance à se fermer : plusieurs mois après leur ouverture, on fait encore sourdre du pus par la pression.

Les ganglions correspondants (ceux de l'aine, quand l'injection a été faite à la face interne de la cuisse) sont normaux, parfois augmentés de volume, mais ne renferment pas de pus ni de tubercules. De même, aucune lésion tuberculeuse dans aucun viscère. Les lésions se bornent donc à l'existence d'un abcès à l'endroit de l'injection.

Un certain nombre de cobayes, porteurs d'un ou de plusieurs de ces abcès, ont vécu pendant deux à trois mois sans présenter aucun phénomène morbide et sans maigrir. Plusieurs sont morts sans amaigrissement bien prononcé et sans lésions appréciables.

L'injection sous-cutanée de bacilles morts, chez le lapin

provoque également un abcès. Cet abcès paraît avoir moins de tendance à s'ouvrir spontanément que chez le cobaye.

III

Un premier point qui se dégage de cette étude est le fait que les bacilles tuberculeux *morts*, introduits dans le corps des animaux, s'y retrouvent avec leur aspect et leur réaction colorante spécifique au bout d'un temps très long, pendant plusieurs mois. C'est là, dans l'histoire des microbes pathogènes, une particularité remarquable et à peu près unique (si l'on en excepte le bacille de la tuberculose aviaire [1] et celui de la lèpre). Rien de semblable ne s'observe quand on injecte les cadavres d'autres espèces pathogènes. Nous avons injecté dans la veine, à des lapins, des quantités énormes de bacilles du charbon, tués par la chaleur humide. Au bout de quelques jours, malgré un examen très attentif, on ne trouvait plus trace de ces bacilles ni dans le sang, ni dans les organes, quoique parfois ces injections eussent exercé des effets toxiques et déterminé l'amaigrissement progressif et la mort.

Les cadavres des bacilles tuberculeux n'ont pas seulement la propriété de se conserver pendant longtemps dans le corps des animaux. Ils présentent une autre particularité, plus importante encore : c'est de garder, quoique morts, une grande partie des propriétés pathogènes caractéristiques du bacille vivant. Nous avons vu, en effet, que l'introduction de ces bacilles morts dans la circulation générale, ou dans le péritoine, détermine des lésions qui ressemblent à s'y méprendre à celles que provoquent les cultures vivantes. Il en faut conclure que le pouvoir de déterminer des lésions tuberculeuses n'est pas lié, de toute nécessité, à la vie et à la végé-

1. Toutes les expériences relatées dans ce mémoire ont été faites, nous le répétons, avec des cultures de tuberculose humaine. Nous avons fait un certain nombre d'expériences analogues avec des cultures de tuberculose aviaire. Nous nous sommes assurés que les bacilles aviaires morts, injectés en quantité notable dans la circulation générale, produisent aussi l'intoxication avec cachexie progressive et la mort, le plus souvent sans lésions apparentes. Quelquefois cependant, l'injection intra-veineuse détermine, chez le lapin, la formation de quelques tubercules dans les organes.

tation du bacille de Koch. Cette propriété subsiste pour ce même bacille introduit, à l'état de cadavre, dans l'intimité des tissus. Elle doit donc dériver de quelque substance toxique contenue dans ces cadavres.

Il y a plus. Nos expériences montrent qu'outre ces lésions spéciales, et même en l'absence totale de ces lésions, les cadavres des bacilles tuberculeux exercent une autre action, plus profonde et plus générale sur l'économie, se traduisant par l'amaigrissement progressif, la cachexie et la mort.

Le caractère fondamental qui différencie les effets ainsi provoqués par les bacilles morts de ceux qu'entraîne l'inoculation des bacilles vivants est le suivant. Les bacilles morts ne déterminent de lésions qu'à l'endroit même où ils ont été déposés; ces lésions ne se généralisent pas, comme le font celles que provoque la culture vivante. L'inoculation des cultures mortes nous donne donc un moyen très commode et sûr de déterminer à volonté une lésion tuberculeuse circonscrite, une véritable *tuberculose locale.*

Même alors que, par la réduction de la dose inoculée, les manifestations générales font défaut, que les animaux continuent à se bien porter et augmentent même de poids, l'influence profonde exercée sur eux par l'introduction des bacilles morts n'en persiste pas moins : elle se révèle par la susceptibilité extrême que présentent ces animaux, sains en apparence, à l'égard d'une nouvelle introduction de bacilles tuberculeux. Ces faits montrent qu'aux bacilles morts est inhérente une propriété toxique, à longue échéance, qui rappelle celle des cultures vivantes. Cette propriété toxique n'a rien à voir avec celle de la tuberculine de Koch, substance obtenue par d'autres procédés et dont les effets sont tout différents.

Les résultats que nous venons d'exposer ont été obtenus principalement en employant des cultures de tuberculose tuées par un court séjour à l'autoclave. Les mêmes résultats s'observent lorsque les bacilles ont été soumis à une ébullition prolongée pendant plusieurs heures, au séjour à l'autoclave à 120° et à 130° pendant une heure, plusieurs jours

de suite (dix jours). Il en est de même si on fait bouillir les bacilles dans la solution colorante de Ziehl[1].

Les bacilles tuberculeux tués par l'exposition pendant cinq jours aux rayons du soleil d'été présentent aussi les mêmes particularités. Il en est de même des cultures tuées par la chaleur sèche (120° à 140°) pendant plusieurs heures; celles-ci cependant semblent douées de propriétés pathogènes moins actives. Ces mêmes propriétés se retrouvent, tout entières, pour les bacilles tués, après dessiccation préalable, par le séjour prolongé et l'épuisement dans l'éther. Les bacilles soumis plusieurs jours de suite, pendant une heure, à l'ébullition dans l'alcool absolu, conservent aussi les mêmes propriétés, mais moins énergiques.

Nous sommes ainsi conduits à une notion importante sur le mode d'action du bacille de la tuberculose. Contrairement à ce que l'on observe pour beaucoup d'autres microbes pathogènes, ce n'est pas dans le milieu de culture, liquide ou solide, où ce bacille a végété, que l'on trouve les principaux produits toxiques qu'il élabore. Ces substances sont fixées et retenues dans le corps même du bacille; elles résistent à des traitements très énergiques qui ne parviennent ni à les détruire ni à les extraire du corps bacillaire. De même, elles résistent très longtemps au séjour dans le corps des animaux.

D'autres conséquences, d'une portée plus directement pratique, découlent de ces notions. Pour le traitement de beaucoup de maladies infectieuses, le but souverain et en apparence logique, consiste à tuer le microbe qui a envahi l'économie. Les faits que nous venons d'exposer montrent que, si ce *desideratum* venait à se réaliser pour le bacille de la tuberculose, la guérison de la maladie n'en serait pas toutefois assurée, puisque les bacilles morts continuent à conserver une action délétère énergique. C'est l'élimination des foyers tuberculeux ou la neutralisation du poison qui serait le vrai but à atteindre.

1. On sait que Buchner a constaté que le bacille de Friedländer, le bacille pyocyanique, typhique, etc., tués et colorés par le violet de gentiane, perdent la propriété pyogène que présentent les cadavres de ces mêmes bacilles non soumis à cette coloration.

IV

Voici, à titre de documents, quelques-unes des expériences sur lesquelles repose ce travail.

I. — On injecte dans la veine de l'oreille d'un lapin pesant 1 850 grammes une culture vivante de tuberculose humaine, en suspension assez dense dans 1 cc. d'eau. Il meurt dix jours après, pesant 1 325 grammes. Les poumons présentent un semis très abondant de fines granulations tuberculeuses.

En même temps, on injecte dans la veine d'un autre lapin pesant 2 110 grammes exactement la même quantité de bacilles de la même culture, mais préalablement tués par le séjour à l'autoclave à 115° pendant dix minutes. Ce lapin meurt six jours après l'inoculation; poids 1 395 grammes. Aucune lésion tuberculeuse; nombreux bacilles facilement colorables dans les divers organes.

II. — On injecte, dans la veine d'un lapin pesant 2 080 grammes, 2 cc. d'une suspension fine dans de l'eau distillée d'une culture vivante de tuberculose. Il meurt treize jours après; poids 1 550 grammes. A l'autopsie, quelques tubercules dans les poumons qui sont fortement congestionnés. Nombreux bacilles dans le frottis de tous les organes.

Le même jour on injecte, dans la veine de l'oreille d'un autre lapin, la même quantité de bacilles de la même culture, mais préalablement tués par le séjour à l'autoclave pendant dix minutes à 100°. Il meurt seize jours après, pesant 1 275 grammes. Pas de lésions macroscopiques. Nombreux bacilles, bien colorables, dans les organes.

Le même jour aussi, on injecte dans la veine d'un troisième lapin pesant 2 180 kilogrammes la même quantité de la même culture, stérilisée à l'autoclave à 125° pendant vingt minutes. Mort vingt-huit jours après; poids 1 180 grammes. Pas de tubercules apparents dans les organes. Bacilles parfaitement colorables dans les organes.

III. — On injecte un demi-centimètre cube d'une culture de tuberculose tenue en supension dans de l'eau et stérilisée à 115° pendant cinq minutes dans la veine d'un lapin pesant 1 870 grammes. Il meurt quatorze jours après; poids 1 390 grammes. Nombreux tubercules dans les poumons.

IV. — On injecte 5 cc. d'une culture de tuberculose en suspension assez épaisse dans l'eau et stérilisée à 115° pendant cinq minutes, dans la veine de l'oreille d'un lapin pesant 1 800 grammes. Il meurt six jours après. Les poumons présentent, à un examen minutieux à l'œil nu, un semis d'innombrables grains un peu saillants, extrêmement fins. A l'examen microscopique, ces points se montrent formés d'amas nodulaires de cellules rondes, contenant de nombreux bacilles, se colorant parfaitement.

V. — Une culture de tuberculose en suspension assez dense dans l'eau est stérilisée à l'autoclave à 115° pendant cinq minutes et 2 cc. et demi de ce liquide sont injectés dans la veine d'un lapin pesant 1 960 grammes. Il meurt douze jours après; poids 1 490 grammes. Nombreux nodules tuberculeux dans les poumons, avec bacilles facilement colorables.

VI. — On injecte 4 cc. d'une culture en suspension assez épaisse dans de l'eau et stérilisée à 100° pendant dix minutes, dans la veine d'un lapin pesant 1 930 grammes. Il meurt six jours après, pesant 1 430 gr. Pas de tubercules dans les poumons ni dans les autres organes, mais nombreux bacilles, parfaitement colorables, dans les frottis de ces divers organes.

VII. — On injecte 1 cc. d'une culture de tuberculose en suspension assez épaisse dans de l'eau et stérilisée à 120° pendant quinze minutes dans la veine d'un lapin pesant 2 100 grammes. Mort vingt jours après; poids 1 120 grammes. A l'autopsie, tubercules en petit nombre dans les poumons; ils contiennent beaucoup de bacilles parfaitement colorables.

VIII. — Un quart de cc. d'une culture de tuberculose en suspension assez épaisse dans de l'eau, tuée par le séjour à l'autoclave à 115° pendant dix minutes, est injecté dans la veine d'un lapin pesant 1 840 gr. Il meurt neuf jours après; poids 1 060 grammes. Pas de tubercules dans les poumons ni dans les autres organes.

IX. — On injecte dans la veine d'un lapin pesant 1 760 grammes 10 cc. d'une suspension très fine dans l'eau de bacilles tués par le séjour à l'autoclave à 115° pendant dix minutes. Pour assurer la ténuité de la suspension, on avait eu soin de faire passer le liquide sur de la batiste très fine. Le lapin meurt douze jours après; poids 1 170 gr. Pas de lésions tuberculeuses dans le poumon.

X. — On injecte dans la veine de l'oreille d'un lapin pesant 2075 gr. 1 cc. d'une culture de tuberculose, en suspension dans l'eau et portée dix jours de suite à 120° à l'autoclave, chaque fois pendant une demi-heure. Le lapin meurt vingt-quatre jours après, pesant 1 410 grammes. Quelques nodules tuberculeux dans les poumons.

XI. — Une culture de tuberculose humaine sur gélose glycérinée est exposée pendant quatre jours aux rayons solaires pendant le mois de juin. Une suspension dans l'eau de cette culture est injectée, à la dose de 2 cc. et demi dans la veine d'un lapin pesant 2 140 grammes. Il meurt au bout de vingt-six jours, pesant 1 400 grammes; poumons criblés de tubercules; pas d'autres lésions. Les bacilles exposés à la lumière solaire étaient bien tués, car tous les réensemencements demeurèrent stériles, et un cobaye inoculé avec cette culture sous la peau n'a présenté qu'un abcès au point d'inoculation.

XII. — On prélève la pellicule de bacilles développée sur une culture de tuberculose dans du bouillon, on la broie finement et on la met dans l'éther où elle séjourne pendant dix-huit jours. Une suspen-

sion assez dense dans l'eau de la culture ainsi traitée est injectée à la dose de 1 cc. dans la veine d'un lapin pesant 2 330 grammes. Il meurt au bout de vingt-deux jours, pesant 1 550 grammes. Pas de lésions nodulaires dans les organes, même à l'examen microscopique.

La même culture a été réensemencée sans succès; un cobaye inoculé sous la peau par la même suspension que le lapin précédent n'a eu qu'un abcès au point d'inoculation : la culture avait donc été bien tuée par le séjour dans l'éther.

XIII. — On injecte dans le péritoine d'un cobaye 2 cc. d'une émulsion dans l'eau de bacilles de la tuberculose, tués par le séjour à l'autoclave à 100° pendant cinq minutes, puis traités en outre par le liquide fuchsiné de Ziehl bouillant. L'animal demeure bien portant en apparence. On le sacrifie au bout de cent trente-quatre jours. A l'autopsie, on trouve le long de la grande courbure de l'estomac un chapelet formé par trois tumeurs de la grosseur d'une petite noisette, contenant du pus crémeux, parfaitement enkysté. Ce pus renferme de nombreux bacilles, parfaitement colorables. Un nodule superficiel sur le foie. Périsplénite. Le parenchyme du foie et de la rate, les plèvres, les poumons sont entièrement sains.

XIV. — On injecte dans le péritoine d'un cobaye, pesant 600 grammes, 5 cc. d'une suspension fine dans l'eau de bacilles tuberculeux tués par le séjour à l'autoclave à 115° pendant dix minutes. Quarante-quatre jours après il pèse 620 grammes. On le tue. A l'autopsie, petite collection purulente enkystée dans l'épaisseur de la paroi abdominale, sur le trajet de la piqûre d'injection. Sur le grand épiploon, petites tumeurs arrondies, de la grosseur d'un grain de mil et au-dessous, ayant tout à fait l'aspect de tubercules et renfermant des bacilles facilement colorables.

XV. — On injecte dans le péritoine d'un lapin, pesant 2 085 grammes, 20 cc. d'une suspension très fine d'une culture tuberculeuse tuée par le séjour à l'autoclave à 115° pendant dix minutes. Un mois plus tard, il pesait 2 445 grammes; on lui fait une nouvelle injection de 30 cc. d'une émulsion un peu plus dense. Un mois après, il pèse 2 300 grammes. On lui pratique une troisième injection de culture, cette fois dans la veine de l'oreille; il meurt quelques heures plus tard. A l'autopsie, le péritoine est recouvert d'un semis très abondant de tubercules, les uns petits, semi-transparents, comme de fines granulations miliaires, les autres plus volumineux, jaunâtres, de la grosseur d'un petit pois, caséeux à l'intérieur, d'autres également volumineux contenant un pus blanchâtre, crémeux. La surface du foie et de la rate sont pareillement recouvertes d'une éruption tuberculeuse, mais l'intérieur de ces organes n'en renferme pas. Le frottis de ces nodules contient de nombreux bacilles, se colorant parfaitement. Tous les autres organes sont sains.

XVI. — Une suspension très fine dans l'eau de bacilles de la tuberculose tués par le séjour à l'autoclave à 115° pendant dix minutes est

injectée, à la dose de 55 cc. dans le péritoine d'un chien pesant 7 kilogrammes. Trois mois plus tard, il paraît souffrant et pèse $5^{k},750$. On le sacrifie. A l'autopsie, on constate dans le péritoine environ 200 gr. de sérosité trouble. Toute la séreuse péritonéale, viscérale et pariétale, est recouverte d'un semis extraordinairement fin de granulations dures, ressemblant à des granulations grises miliaires. Toute la surface séreuse de l'intestin grêle, du gros intestin et de l'estomac en est aussi recouverte, ce qui lui donne un aspect chagriné. Un certain nombre de ces granulations sont plus volumineuses, de la grosseur d'un grain de mil et au delà. La tunique séreuse des intestins est fortement hyperémiée, avec arborisations vasculaires très accusées. L'ensemble rappelle, d'une façon frappante, celui de la péritonite tuberculeuse chez l'homme. La surface de la rate et du foie est également parsemée de ces nodules qui jamais ne pénètrent en profondeur. Toutefois, quand les granulations sont volumineuses, elles creusent une légère dépression à la surface de ces organes, mais les parties profondes n'en renferment point. Entre la rate et l'estomac se trouve un boudin de tissu fibreux renfermant de très petites collections jaunâtres, d'aspect puriforme. La face péritonéale du diaphragme est chagrinée par de fines granulations, tandis que la face pleurale est absolument lisse et saine. Tous les autres organes sont normaux.

Les granulations contenues dans la cavité péritonéale sont formées de cellules embryonnaires et épithélioïdes, plusieurs en voie d'élongation fusiforme, et renferment des bacilles parfaitement colorables.

II

DE L'ACTION DESTRUCTIVE DU SÉRUM DU SANG

SUR LES GLOBULES ROUGES

Par M. G. DAREMBERG
Correspondant de l'Académie de médecine.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR STRAUS)

L'étude du sérum prend une importance de plus en plus considérable. Les recherches de Nuttal et de Buchner ont montré que le sang d'un certain nombre d'animaux peut détruire divers microbes et que cette propriété est inhérente au sérum de ce sang. Buchner a mis en outre en lumière ce fait capital : le chauffage à 55° pendant une heure supprime le pouvoir bactéricide du sérum.

L'intérêt de ces études s'est encore accrue quand Behring et Kitasato ont montré que le sérum des animaux vaccinés contre le tétanos et la diphtérie peut guérir les animaux déjà atteints par ces maladies, et que ce même sérum mélangé, *in vitro*, avec le poison tétanique ou le poison diphtérique est capable d'en abolir la toxicité. Ces exemples, qu'il serait aisé de multiplier, montrent que le sérum sanguin, loin d'être un liquide inerte comme on le pensait naguère, s'est révélé au contraire comme un liquide doué d'activités puissantes.

Il est une autre propriété du sérum sanguin, signalée depuis longtemps : c'est l'action destructive exercée par le sérum de certains animaux sur les globules rouges d'autres animaux. Je l'appellerai : *pouvoir globulicide*, par abréviation. Sur le conseil et sous la direction de mon maître, M. Straus, j'ai repris ces recherches, en appliquant à l'étude du pouvoir destructeur les méthodes utilisées pour éclairer le

mécanisme du pouvoir bactéricide du sérum. J'ai ainsi constaté des faits qui pourront éclairer le mécanisme du pouvoir destructeur, en montrant que la suppression de ces deux pouvoirs est soumise à l'influence des mêmes agents physico-chimiques.

I

Il y a une vingtaine d'années, quand on chercha à transfuser à l'homme le sang de mouton ou d'agneau, plusieurs physiologistes étudièrent le sort des globules sanguins des divers animaux dans les divers sérums. Creite et Landois virent qu'un certain nombre de sérums détruisaient les globules de certains animaux. Landois chercha à établir des gradations dans le pouvoir dissolvant des différents sérums et dans le pouvoir résistant des différents globules. D'après le professeur de Greifswald, le sérum de chien est un dissolvant énergique pour les globules rouges étrangers tandis que le sérum de cheval et celui de lapin dissolvent les globules avec une extrême lenteur; les globules de lapin sont rapidement dissous dans le sérum du chien, tandis que les globules de chien résistent longtemps dans le sérum de lapin, d'homme ou de mouton.

Creite, Landois, Panum et plus récemment Hayem ont décrit les diverses phases de la destruction des globules sous le microscope. Ils ont vu les globules rouges devenir vésiculeux, se gonfler, se réunir en amas, puis perdre peu à peu leur hémoglobine, et le résidu de la destruction des globules former des masses hyalines, très réfringentes et extrêmement visqueuses.

Comme le récit de nos expériences le prouvera, nous avons pu vérifier l'exactitude de la plupart des faits qui viennent d'être énoncés. Nous avons aussi vérifié, après Landois et Hayem, que le sérum normal d'un animal ne détruit pas les globules rouges d'un animal de même espèce. Après ces vérifications, nous avons soumis le sérum à un certain nombre de traitements à l'aide desquels les microbiologistes, Buchner notamment, ont montré que le sérum sanguin perd son pouvoir microbicide.

II

INFLUENCE DE LA CHALEUR SUR LE POUVOIR GLOBULICIDE DU SÉRUM

Nous avons constaté ce fait nouveau : le pouvoir destructeur des divers sérums pour les globules rouges étrangers disparaît quand ce sérum a été préalablement soumis à une température de 50° à 60°. Il commence à s'affaiblir après cinq minutes de chauffage à cette température; il a complètement disparu après vingt-cinq à trente minutes d'un pareil traitement. Ce pouvoir destructeur n'est aucunement altéré, si on chauffe le sérum entre 40 et 47° pendant une heure, ou si on le place dans une étuve à 37° pendant vingt-quatre heures.

On devra remarquer que la température de 50-60° est une température très importante pour les diverses propriétés du sérum et du sang. C'est à cette température que le sérum perd ses propriétés bactéricide et globulicide. C'est également vers 55° que le liquide cesse de former un coagulum gélatineux, lorsqu'on le mélange au liquide péritonéal ou à certains liquides d'hydrocèle (Hayem); c'est aussi à cette température que M. Lépine a vu le ferment glycolitique du sang, d'origine pancréatique, perdre ses propriétés. C'est enfin à la même température que la matière fibrinogène perd sa coagulabilité.

Technique des expériences. — Pour obtenir le sérum, on recueille le sang dans des ballons ou tubes stérilisés. L'opération de la saignée de la carotide est faite aseptiquement; les instruments, la peau et la plaie sont lavés avec l'eau bouillie.

On dépose sur une lame trois gouttes de sérum d'un animal; on y mêle avec une anse de platine une trace de sang fraîchement recueilli sur un autre animal, et on recouvre avec une large lamelle, sans écraser la préparation.

Pour les examens qui doivent durer plusieurs jours, on verse deux gouttes de sang dans un centimètre cube de sérum contenu dans un tube stérilisé. Il importe d'agiter fortement ce mélange; sinon le coagulum fibrineux du sang

emprisonne les globules et peut les conserver intacts pendant plusieurs heures. On sait que le phénomène de conservation factice a été observé pour les microbes qui s'agglutinent au milieu des fils dans les liquides antiseptiques.

Pour obtenir un sérum ne contenant aucun globule du sang de l'animal qui a fourni ce liquide, nous avons *centrifugé* ce sang. Ce procédé a déjà été employé par M. G. Salet et par nous en 1870. (Voir article *Sang* du *Dictionnaire de chimie* de WURTZ, et de la *Chimie physiologique* de A. GAUTIER.) Nous plaçons des tubes de sang suivant un angle de 30° avec l'axe de la turbine [1]. Après une heure de centrifugation, on obtient un sérum aussi incolore que l'eau pure. Il surnage au-dessus d'un caillot complètement décoloré à sa surface. Le sang, ainsi traité, donne environ un tiers de son volume de sérum décoloré. Plus le sang est turbiné rapidement après la saignée, plus on a de sérum incolore. Si l'opération n'est pas rapidement menée, le sérum est emprisonné dans le caillot, et, pour le retirer avec une pipette stérilisée, on commet quelques effractions qui mettent des globules rouges en liberté dans le sérum. En centrifugant le sang défibriné, le sérum obtenu contient encore beaucoup de globules. On peut aussi avoir un sérum parfait en l'obtenant par coagulation naturelle du sang, et en le turbinant après.

La centrifugation du sérum a permis de fixer rapidement une interprétation incertaine. On pouvait se demander si la perte du pouvoir globulicide du sérum par l'action du chauffage ne serait pas causée par la dissolution des globules rouges encore contenus dans ce sérum, lorsqu'il est obtenu par les moyens ordinaires. Or, nous avons écarté cette objection possible, en constatant que le pouvoir globulicide du sérum est aussi sûrement détruit, quand on chauffe le sérum centrifugé, c'est-à-dire privé de tout globule, que lorsqu'on chauffe du sérum tenant encore en suspension un grand nombre de globules rouges.

1. Nous adressons tous nos remerciements à M. Charles Girard, directeur du laboratoire municipal, qui a mis sa turbine à vapeur à notre disposition, et à son préparateur M. Paul Girard, qui nous a prêté une aide fort utile dans cet ordre d'expériences. Nous remercions aussi M. Gamaleïa pour le concours qu'il a bien voulu nous prêter dans diverses expériences.

Expériences comparatives avec le sérum normal et le sérum chauffé à 50-60°

SÉRUM DE CHIEN

I. — Sérum de chien normal mélangé avec des globules de cobaye.

Immédiatement après le contact, on voit les globules de cobaye se créneler, s'agglomérer; peu à peu les crénelures disparaissent, puis les masses agglomérées se décolorent; autour d'elles la matière colorante fuse et se répand à quelque distance. Cette transformation s'opère en deux à cinq minutes. A ce moment, les contours des globules sont seuls visibles. Au bout de dix minutes, les contours se rétractent, le volume du globule se rapetisse, et en vingt minutes il ne reste qu'une petite masse granuleuse au milieu de laquelle on aperçoit quelques globules blancs et les vestiges des globules rouges en voie de destruction complète.

I *bis*. — Sérum de chien chauffé à 50-60°, mélangé avec des globules de cobaye.

Presque immédiatement après le contact, les globules de cobayes se crénellent et s'agglomèrent. Ces masses restent colorées par l'hémoglobine et intactes pendant plusieurs heures. C'est au bout de trois ou quatre heures, qu'on voit à la périphérie de ces masses quelques rares globules commençant à perdre leur matière colorante.

II. — Sérum de chien normal mélangé avec des globules de lapin.

En un quart d'heure, les globules de lapin s'agglomèrent, se décolorent et forment un magma incolore au milieu duquel on ne voit plus que les contours des globules.

II *bis*. — Sérum de chien, chauffé et mélangé avec des globules de lapin.

Après plusieurs heures de contact, les masses agglomérées ainsi que les globules isolés sont intacts et très colorés.

III. — Résultats identiques pour le sérum de chien mélangé avec les globules d'homme.

IV. — Sérum de chien normal et globules de grenouille.

En une demi-heure, les globules de grenouille se gonflent, perdent leur forme ovale et s'arrondissent, puis se rétractent. Leur contour s'applique autour du noyau qui lui-même s'arrondit, puis on ne voit plus que des masses incolores où les noyaux sont seuls visibles ; ces noyaux ressemblent absolument à des globules de mammifères ; on peut, du reste, les colorer avec les couleurs basiques d'aniline. Autour des masses de noyaux incolores existe une zone de matière colorante diffusée qui persiste pendant plusieurs heures.

IV *bis*. — Sérum de chien chauffé et globules de grenouille.

Les globules de grenouille s'agglomèrent. Les amas ainsi formés gardent leur hémoglobine et restent intacts pendant plusieurs heures, puis, à la périphérie des masses, on voit quelques globules se décolorer, se gonfler, s'arrondir et enfin se ratatiner autour de leur noyau.

V. — Résultats identiques avec les globules de pigeon.

VI. — Les globules de chien ne sont pas plus dissous dans le sérum de chien non chauffé que dans le sérum de chien chauffé. Nous pouvons dire aussi que les globules de lapin ne sont pas détruits dans le sérum de lapin.

SÉRUM DE BŒUF

Dans le sérum normal de bœuf, les globules de pigeon, de grenouille et de tortue disparaissent avec des transformations précédemment décrites, en deux heures environ ; leur noyau reste intact. Dans le sérum chauffé à 50-60°, ils demeurent colorés et intacts après trois heures. Et même après quatre jours de contact en tube, avec le sérum chauffé, on voit de nombreuses masses de globules agglomérés, admirablement conservés, bien colorés, avec un noyau incolore et brillant ; quelques globules seulement sont incolores et leur contour est légèrement déformé. Les globules de grenouille ne s'agglomèrent, dans le sérum de bœuf chauffé, qu'après une heure de contact. Ceux de pigeon et de tortue s'agglomèrent beaucoup plus rapidement.

SÉRUM DE PIGEON

Le sérum normal de pigeon dissout en quelques minutes les globules de lapin, de cobaye et d'homme. Au contraire le sérum de pigeon chauffé et refroidi, ces globules s'agglomèrent, deviennent crénelés et se conservent parfaitement pendant plusieurs heures sur les préparations, et pendant plusieurs jours dans des tubes.

SÉRUM DE TORTUE

Le sérum normal de tortue dissout en cinq à six minutes les globules de lapin, de cobaye et d'homme. Dans le sérum de tortue chauffé à 60°, ces globules se conservent parfaitement pendant plusieurs heures dans la préparation et pendant quatre jours dans les tubes.

Notons en passant que les globules de tortue sont très résistants à la chaleur; dans le sérum de tortue non turbiné et chauffé, les globules qu'il contenait sont encore reconnaissables avec leur stroma et leur noyau ; cependant ils sont décolorés; ils flottent en se plissant dans le sérum, comme un ballon dégonflé flotte dans l'air en tombant. Les globules de pigeon ont du reste une résistance analogue à la chaleur.

SÉRUM DE LAPIN

Contrairement à l'observation de Landois, j'ai vu les globules de chien se dissoudre en cinq à dix minutes dans le sérum normal du lapin. Les globules de cobaye sont plus résistants et il faut trois à quatre heures de contact pour opérer leur dissolution ; il en est de même pour les globules d'homme. Les globules de grenouille et de pigeon sont encore plus résistants, mais ils disparaissent en cinq ou six heures. Au reste, les sérums de lapins différents n'ont pas la même action sur les globules étrangers. J'ai remarqué que le sérum des lapins peu vigoureux, et médiocrement nourris, dissolvait beaucoup plus rapidement les globules étrangers que le sérum des lapins pesant plus de 2 kilos et très abondamment nourris. Le sérum de ces derniers animaux a quelquefois un

pouvoir globulicide à peine appréciable. Nous avons obtenu les effets dissolvants les plus rapides avec les sérums de lapins tuberculeux en voie d'amaigrissement, ou de lapins sains ayant jeûné depuis une vingtaine d'heures.

Mais quelque lente que puisse être la destruction des globules, toujours les altérations sont déjà manifestes dans le sérum normal, quand elles ne s'annoncent aucunement dans le sérum chauffé.

Préparations colorées.

Pour suivre les modifications imprimées aux globules rouges par leur séjour dans le sérum, j'ai eu recours aux colorations. Pour les globules de mammifères, j'ai employé l'éosine à l'eau ou à l'alcool. Pour les globules rouges à noyaux, j'ai fait suivre l'action de l'éosine qui colore le protoplasme du globule, de l'action de l'hématoxyline ou d'une couleur basique d'aniline qui colore le noyau.

I. — Si on prélève toutes les minutes une anse de platine du mélange de sérum normal de chien et de globules de cobaye, si on l'étale sur une lamelle que l'on sèche à l'air, que l'on fixe à la flamme, et que l'on fait baigner pendant 10 minutes dans une solution d'éosine à l'eau ou à l'alcool, on observe les transformations suivantes :

Après 1 minute de contact du sérum avec les globules, ceux-ci sont colorés normalement en rouge brique, sans déformation.

Après 2 minutes, quelques globules sont augmentés de volume et bien colorés; mais la plupart sont de volume normal et seulement rosés, sauf leur pourtour qui est très coloré.

Après 3 minutes, les globules ne prennent plus qu'une teinte rose vague.

Après 4 minutes, on ne voit plus que quelques globules rosés.

Après 5 minutes, les globules sont rapetissés, leur contour seul est toujours coloré; tandis que le corps du globule est de la même couleur que le fond de la préparation.

I *bis*. — Si l'on examine de la même façon des globules de

cobaye en contact depuis 5 minutes avec du sérum de chien préalablement chauffé à 50-60°, on voit les globules se colorer vivement par l'éosine; les crénelures de ces globules sont formées par de petites masses globuleuses qui font hernie à travers le contour normal de l'hématie, masses dont le contour est très foncé et dont le centre est rosé. Il en existe aussi au centre du globule.

II. — Si on agit de même avec le mélange de sérum normal de chien et de globules de pigeon on observe successivement les images suivantes :

Après 1 ou 2 minutes de contact avec le sérum de chien, les globules de pigeon, colorés avec l'éosine, conservent leur forme normale et se colorent d'une façon uniforme.

Après un contact de 10 minutes, le globule de pigeon s'arrondit; le noyau n'est plus coloré par l'éosine, et le protoplasma seul apparaît sous la forme d'un anneau rose. En même temps le noyau, d'elliptique, devient circulaire; il se gonfle et prend un aspect vésiculeux. Si l'on traite la préparation par l'hématoxyline ou le bleu de Löffler, le noyau fixe énergiquement la matière colorante.

Après un contact de 20 minutes, le noyau reste parfaitement colorable par l'hématoxyline, mais le protoplasma n'apparaît plus que sous la forme d'un liséré très mince et très faiblement coloré par l'éosine.

Après 35 minutes on ne voit plus que le noyau.

II *bis*. — Même expérience avec le mélange de globules de pigeon et de sérum de chien chauffé à 50-60°.

Les globules après 1 heure de contact sont parfaitement conservés et prennent bien la double coloration par l'éosine et l'hématoxyline.

Influence de l'action prolongée de la lumière diffuse sur le pouvoir globulicide du sérum.

Les sérums de chien et de lapin perdent complètement leur pouvoir destructeur des globules étrangers après 10 jours d'exposition à la lumière diffuse; aussi bien en tube scellé qu'en tube bouché avec du coton.

Influence des essences sur le pouvoir destructeur du sérum pour les globules rouges.

L'essence d'ail détruit complètement le pouvoir globulicide du sérum.

On prend du sérum frais recueilli depuis 24 ou 48 heures, qui détruit en 2 ou 3 minutes les globules de cobaye, même s'il a été porté à 37° pendant 24 heures; — on introduit 2 centimètres cubes de ce sérum dans un tube, on laisse tomber une goutte d'essence d'ail, on agite fortement le mélange, on ferme le tube avec un bouchon de caoutchouc, et on laisse le tout dans une étuve à 37° pendant 20 heures. Au bout de ce temps le mélange a perdu tout pouvoir globulicide. Il ne détruit pas plus les globules que le même sérum chauffé à 50-60°.

Si dans une expérience comparable on remplace le sérum par de l'eau distillée, on voit que le mélange d'eau et d'essence d'ail détruit les globules rouges aussi vite que le fait l'eau pure.

Le sérum chauffé à 50-60° traité de la même façon avec l'essence d'ail garde les mêmes propriétés que le sérum simplement chauffé à 50-60°.

L'essence d'ail n'agit donc pas directement sur les globules, elle modifie l'état chimique d'une ou plusieurs substances contenues dans le sérum.

Ces faits démontrent que le pouvoir destructeur du sérum pour les globules rouges étrangers est altéré par la chaleur, par le séjour prolongé à la lumière diffuse, par les essences. On voit donc que le pouvoir globulicide du sérum est modifié et détruit par les mêmes influences physico-chimiques (chaleur modérée, lumière, vapeurs d'essences), qui sont susceptibles de modifier ou de détruire la vie ou les propriétés virulentes des microbes, et l'activité des ferments solubles.

III

ACTION DE QUELQUES AUTRES AGENTS PHYSICO-CHIMIQUES SUR LE POUVOIR GLOBULICIDE DU SÉRUM.

Si on laisse tomber une goutte de mercure au fond d'un tube contenant 2 centimètres cubes de sérum globulicide, après l'avoir bouché, si on place ce tube à l'étuve à 27° pendant vingt heures, on voit que les faibles vapeurs de mercure qui ont été émises, ont très légèrement retardé le pouvoir destructeur du sérum pour les globules (5 à 6 minutes au lieu de 2 ou 3 minutes). Le même retard est obtenu si on remplace la goutte de mercure par une goutte de sulfure de carbone ou de paraldéïde.

Aucune modification, aucun retard n'est apporté à ce pouvoir destructeur si on mélange le sérum avec une goutte des corps suivants : xylol, éther, diméthylamine, alcools méthylique ou amylique.

Action du vide sur le sérum normal.

On pourrait se demander si la température de 50-60° n'intervient pas en faisant disparaître du sérum des substances facilement volatiles; mais nous nous sommes assurés que les sérums normaux placés dans le vide à 20-25° pendant plusieurs heures restaient parfaitement globulicides.

Alcalinité des sérums normaux et chauffés.

La différence d'action des sérums normaux et chauffés sur les globules rouges n'est pas due non plus à une différence dans leur alcalinité. Les examens faits sur 25 cc. de chaque sérum nous ont montré que chacun d'eux exigeait, pour devenir neutre, l'addition de 30 à 31 dixièmes de centimètre cube de solution d'acide sulfurique normale décime.

Action de la dialyse sur le sérum normal.

Lorsqu'on soumet pendant quatre heures le sérum normal à la dialyse au milieu d'une solution d'eau courante, salée à 7 p. 1000, et ayant la même alcalinité que celle du sérum, ce

liquide perd en partie ses propriétés globulicides. Les globules de mammifères ou d'oiseaux qu'on mélange avec lui s'y conservent parfaitement pendant un temps beaucoup plus long (environ deux heures) que celui qui est nécessaire au sérum normal pour les dissoudre. Le sérum soumis à la dialyse a absorbé un peu de chlorure de sodium qui l'a rapproché du sérum artificiel conservateur.

Le sérum, qui a dialysé au milieu de l'eau courante ordinaire, dissout les globules aussi rapidement que de l'eau pure; il est devenu plus aqueux.

Je ne crois pas que les expériences puissent démontrer que le pouvoir destructeur des globules est dû à des combinaisons salines plus ou moins stables avec les matières albuminoïdes, comme M. Arthus l'a démontré pour la coagulation du sang et du lait.

L'albumine de l'œuf ne détruit pas les globules rouges.

Comme M. Robert Wurtz a établi que le blanc d'œuf est doué de propriétés microbicides, il était indiqué de rechercher si ce blanc d'œuf avait aussi la propriété globulicide. Il n'en est rien. Les globules du sang de lapin, de cobaye, de pigeon, battus avec le blanc d'un œuf frais, ou d'un œuf de dix jours, ne sont nullement altérés.

Action des mélanges de sérum conservateur et de sérum destructeur sur les globules rouges.

Si on mélange par moitié du sérum de chien et du blanc d'œuf, les globules de lapin ne commencent à disparaître qu'après trois heures de contact.

Même résultat si on mélange par moitié du sérum de chien normal et du sérum de chien chauffé.

Si on mélange par moitié du sérum de lapin (conservateur) avec du sérum de chien (destructeur), les globules de lapin placés dans le mélange sont complètement détruits en un quart d'heure. Dans un mélange de trois parties de sérum de lapin et une partie de sérum de chien, les globules de lapin sont encore dissous en une heure, tandis que dans le sérum de lapin pur ils ne sont pas détruits.

Dans le mélange par moitié d'eau salée à 7 p. 1000 et de sérum normal de chien, les globules de lapins sont dissous en une heure.

Les globules étrangers sont détruits dans le sang circulant, aussi bien que dans le sérum.

Magendie, Brown-Séquard, Claude Bernard et Worm-Muller ont cru retrouver des globules de lapin dans les vaisseaux des grenouilles ou des pigeons auxquels on avait injecté du sang de lapin trois ou quatre semaines auparavant, tandis qu'ils n'ont pas retrouvé de globules de pigeon ou de grenouille dans les vaisseaux des lapins auxquels ils avaient injecté du sang de pigeon ou de grenouille. Nous n'avons pu observer ces faits en apparence contradictoires. Nous avons facilement vu que trois quarts d'heure après l'injection d'un demi-centimètre cube de sang de pigeon, ou de 5 cc. d'un mélange de sang de pigeon avec une solution salée à 7 p. 1000, dans la veine d'un lapin, il n'existe plus aucun globule de pigeon dans le sang de cet animal, mais nous n'avons pas retrouvé de globules de lapin dans les vaisseaux du pigeon transfusé avec le sang de ce mammifère. En effet si on injecte dans la veine d'un pigeon deux centimètres cubes d'un mélange de sang de lapin et d'une solution salée à 7 p. 1000, une heure après, on ne constate la présence d'aucun globule de lapin; mais on voit, au milieu de la grande masse de globules de pigeon intacts, de petites masses rondes, ayant la forme exacte des globules normaux de mammifère, et cependant exclusivement composées par des amas de noyaux de globules de pigeon, noyaux reconnaissables à leur coloration par l'hématoxyline ou les couleurs basiques d'aniline. Ce sont certainement ces images qui ont été prises pour des globules de mammifère par les illustres expérimentateurs que nous venons de citer, à une époque où les colorations n'étaient pas encore usitées. On sait d'autre part, depuis les recherches de Landois, confirmées par Hayem, que quelques globules de l'animal transfusé sont altérés par la petite quantité de sérum contenue dans le sang de l'animal transfuseur, que par conséquent quelques globules de pigeon sont altérés par la

transfusion de sang de lapin. Nous devons ajouter que nous n'avons été éclairé sur la vraie signification de ces figures, qu'après avoir examiné les diverses phases de la destruction des globules de pigeon dans les sérums étrangers absolument privés par la centrifugation de globules de mammifère.

On devra donc admettre que le pouvoir globulicide du sérum est aussi l'attribut du sang vivant, avant sa coagulation; de même que le pouvoir microbicide du sérum est aussi l'attribut du sang circulant.

CONCLUSIONS

1° Le sérum d'un animal ne détruit pas les globules rouges d'un animal de même espèce.

2° Le sérum d'un animal détruit plus ou moins rapidement les globules rouges d'un animal appartenant à une autre espèce.

3° Le sérum chauffé à 50-60° perd son pouvoir destructeur pour les globules étrangers.

4° Le sérum exposé pendant plusieurs jours à la lumière diffuse perd également ce pouvoir destructeur.

5° Le sérum mis en présence des essences perd aussi ce pouvoir destructeur.

6° Les globules rouges du sang d'un animal, transfusés dans les veines d'un animal d'une autre espèce sont détruits dans le sang circulant comme ils le sont *in vitro* dans le sérum.

BIBLIOGRAPHIE

CLAUDE BERNARD. *Liquides de l'organisme*, t. I et II.

CREITE. *Versuche über die Wirkung des Serumeiweisses nach Injection* in *das Blut.* (*Zeitschrift fur. rat. Medicin.*, t. XXXVI.)

PANUM. *Zur Orientirung in der Transfusionfrage.* (*Arch. fur pathol. Anat. und. Phys.*, 1868, 1874, 1876.)

LANDOIS. *Die Transfusion des Blutes.* Leipzig, 1875. *Text-Book of human Physiology, translated from the sixth german edition, by W. Stirling.* London, 1888.

WORM-MULLER. *Die Abhängigkeit des arteriellen Druckes von der Blutmenge.* (*Berichte d. K. S. Gessells. d. Wiss. math. phys. classe*, 1873.)

HAYEM. *Leçons sur les modifications du sang*, 1882. — *Le sang et ses altérations*, 1889.

III

DE LA PRÉSENCE FRÉQUENTE
DU
BACTERIUM COLI COMMUNE DANS LES CADAVRES

PAR MM.

R. WURTZ et **M. HERMAN**, de Liège.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR STRAUS)

PLANCHE V

Le *bacterium coli commune* découvert en 1885 par Escherich[1] dans les selles de l'homme et des animaux a pris dans ces derniers temps comme micro-organisme pathogène une importance croissante. C'est ainsi qu'il a été isolé entre autres dans le pus des angiocholites suppurées[2], dans le choléra nostras[3], dans certaines angines[4], dans les péritonites[5]. Ce rôle pathogène d'un saprophyte banal, ainsi que l'assimilation qu'on en a faite avec le bacille typhique nous a suggéré l'idée de rechercher systématiquement sa présence dans les organes d'individus morts d'affections quelconques.

Nous avons étudié 32 cas, dont 26 de tuberculose. La manière dont nous avons opéré était la suivante : les organes étaient prélevés sur le cadavre de vingt-quatre à trente-six

1. ESCHERICH. *Die Darmbacterien des Saüglings und ihre Beziehung zur Physiolog. Verdauung*. Stuttgart, 1886.
2. GILBERT et GIRODE, *Soc. de biol.*, 27 déc. 90. — VEILLON et JAGLE, *Soc. de Biol.*, 11 janv. 1891. — CHARRIN et ROGER, *Soc. de biol.*, 21 février 1891.
3. GILBERT et GIRODE. *Bull. Soc. méd. des hôpitaux*, 6 février 1891.
4. BOURGES. *Les angines de la scarlatine*, Th. Paris, 1891.
5. LARUELLE. *La Cellule*, tome V, 1er fascicule. — MALVOZ. Le *bacterium coli commune* comme agent habituel des péritonites d'origine intestinale. (*Arch. de médecine exp.*, tome III, 1891, n° 5.)

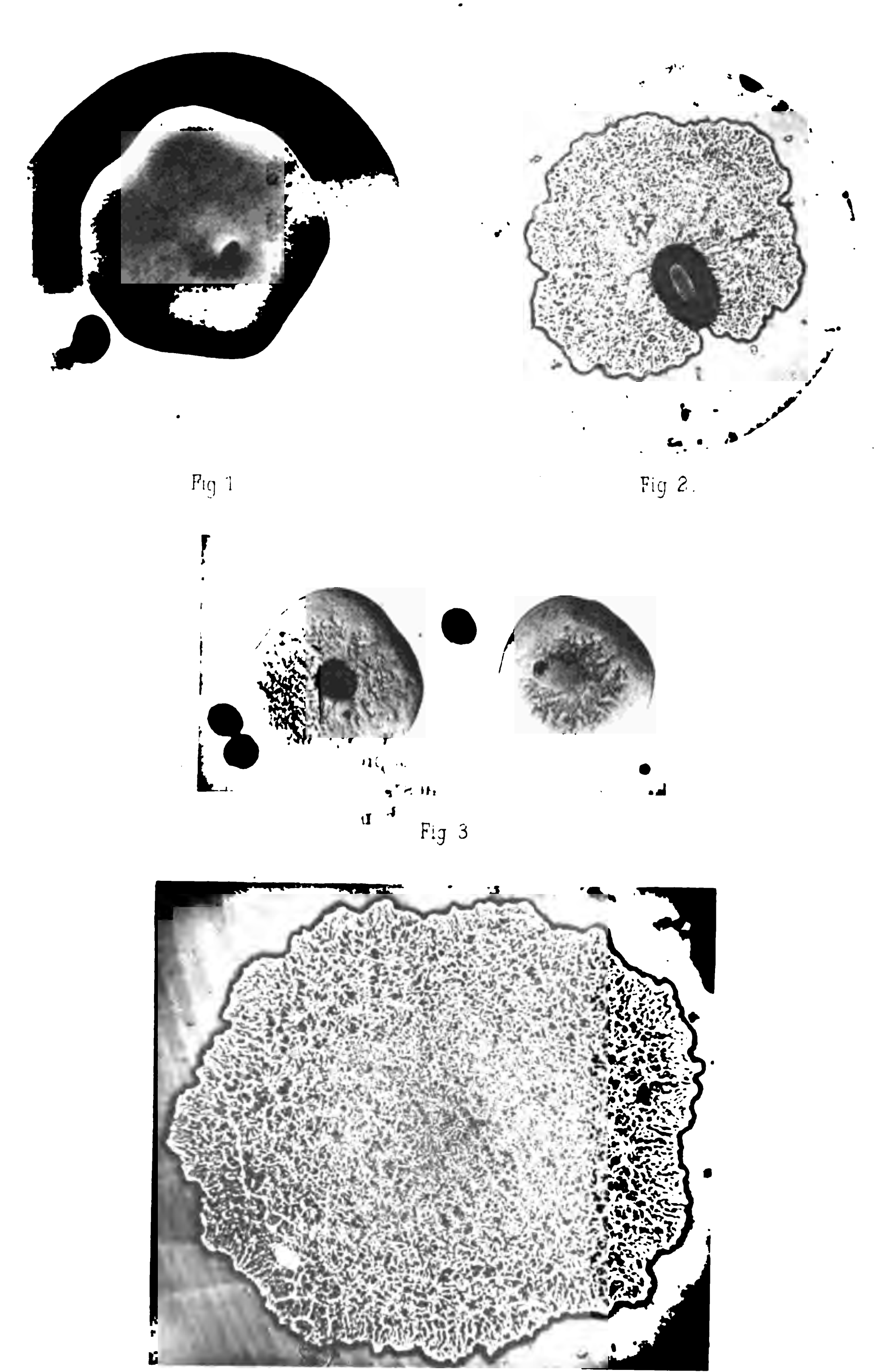


Fig 1

Fig 2.

Fig 3

heures après la mort. On stérilisait sur une large surface avec le couteau de platine le viscère où l'on voulait puiser et, avec un fil de platine préalablement rougi, on piquait l'organe à plusieurs reprises, et on ensemençait ainsi un tube de gélatine préalablement liquéfiée, que l'on étalait en plaque.

Les organes que nous avons examinés étaient : le foie, la rate et les reins.

Seize fois sur trente-deux, nous avons trouvé le bacille d'Escherich, soit dans les trois organes sus-mentionnés, soit dans deux de ces organes ou dans un seulement. En tout, il a été décelé treize fois dans le foie, douze fois dans le rein, six fois dans la rate.

Dans toutes les autopsies où le *bacterium coli commune* a été constaté dans la rate, il existait en même temps dans le foie et dans le rein. De plus, le foie renfermait, dans presque chacun de ces cas, le plus grand nombre de colonies du bacille d'Escherich.

On peut donc déduire de cette série d'observations ce fait qui nous a paru intéressant à constater et à mettre en évidence, que dans les autopsies d'individus morts d'affections quelconques, l'on rencontre fréquemment (une fois sur deux dans nos recherches) le *bacterium coli commune*.

A la vérité, on peut objecter que les autopsies ayant été faites un certain nombre d'heures après la mort, il n'y a là qu'un phénomène de putréfaction et qu'il est naturel que le bacille existant en quantités innombrables, et presque constamment dans le tube intestinal se cultive après la mort en dehors de l'intestin. Il n'en est pas moins vrai que nous nous sommes placés dans les conditions dans lesquelles toutes les autopsies sont faites, les règlements s'opposant à toute autopsie faite moins de vingt-quatre heures après la mort. Il serait néanmoins très intéressant de savoir si ce passage du *bacterium coli commune* dans les organes ou dans le sang est un phénomène *post mortem*, à quel moment précis après la mort il apparaît dans les organes ou bien s'il ne se produit pas déjà dans la période cachectique de quelques maladies.

L'étude des colonies que nous avons isolées dans cette

série d'autopsies et des bacilles qui les constituaient, nous a amenés à constater que le *bacterium coli commune* est souvent identique au *bacille* d'*Eberth*, tant par ses caractères de culture que par les résultats de l'inoculation aux animaux.

I. — IDENTITÉ DES CARACTÈRES MORPHOLOGIQUES ET DES CULTURES DU BACILLE D'EBERTH ET DE CELUI D'ESCHERICH.

Le *bacterium coli commune* est essentiellement polymorphe, non seulement par l'apparence microscopique, mais encore par les aspects qu'il présente dans les milieux nutritifs. La description si précise et si minutieuse qu'en a faite Escherich nous dispensera d'entrer dans de longs détails; nous nous bornerons donc à décrire les caractères qui nous ont paru les plus dignes d'être signalés, à notre point de vue.

De dix-sept échantillons différents de selles de l'homme adulte et bien portant, nous avons isolé deux variétés principales de *bacterium coli commune*.

Tout d'abord, disons que toutes les colonies développées dans l'épaisseur de la gélatine sont très semblables les unes aux autres, à quelque variété qu'elles appartiennent. Elles se présentent sous forme de petits grains arrondis ou ovoïdes, blancs, opaques, quelquefois un peu jaunâtres. Ces grains, à un faible grossissement, montrent une espèce de coque un peu plus foncée que la partie centrale et souvent striée radiairement.

Seules, les colonies superficielles se prêtent bien à l'étude du polymorphisme.

Dans une première variété, les colonies apparaissent comme de petits disques, à contours irrégulièrement arrondis, bleuâtres et translucides par transparence, irisés par réflexion. Presque toujours leur centre ou une partie plus ou moins excentrique est soulevée en forme d'ombilic (Pl. V, fig. I et III). Cela tient à leur mode de développement; en effet, la colonie s'accroît d'abord en hauteur, puis s'étale. Cependant, et c'est le cas lorsqu'elle se trouve exactement à la surface de la géla-

tine, la colonie peut grandir exclusivement en largeur et ne pas présenter alors de surélévation centrale (fig. IV).

A côté de ces formes translucides et opalescentes on en rencontre fréquemment d'autres qui, tout en affectant la même configuration, sont absolument opaques (variété opaque de Laruelle[1]); de plus, entre le centre et la périphérie existe souvent une zone plus claire, ce qui donne au petit disque l'aspect d'une cocarde.

A un faible grossissement, l'aspect de ces diverses formes de *bacterium coli commune* est assez variable. Tantôt la colonie est homogène, tantôt elle est striée de différentes façons et dans différentes directions. La striation est souvent radiaire, quelquefois concentrique, elle peut aussi figurer un fin chevelu qui entoure l'ombilic (fig. III), ou recouvre toute la colonie.

D'autres fois les stries rappellent l'aspect du réseau épidermique de Malpighi; enfin on observe parfois, dans les vieilles cultures, une granulation grossière due à une fragmentation inégale des colonies.

Tels sont les principaux changements de forme et d'aspect que présente notre première variété de *bacterium coli commune*, de beaucoup la plus fréquente.

La seconde variété, que nous désignons du nom de *variété typhimorphe*, est absolument identique à la végétation du bacille d'Eberth, sur gélatine.

Les colonies fortement réfringentes plus transparentes, moins bleues que celles décrites plus haut, ombiliquées ou non, sont parcourues dans différents sens par des sillons plus ou moins profonds; elles donnent l'impression de montagnes de glace surbaissées ou de montagnes lunaires, aspect que l'on décrit d'ordinaire comme particulièrement propre au typhus. La photographie n° IV représentant l'une d'entre elles donne bien la configuration des sillons, mais ne rend pas exactement l'impression de relief qu'elles présentent à la vision microscopique.

Des cultures sur plaques faites plusieurs fois avec le ba-

1. LARUELLE, *la Cellule*, tome V, 1er fascicule. Louvain.

cille d'Eberth leur étaient tellement ressemblantes que toute distinction était impossible. Ces colonies typhimorphes sont assez rares ; sur dix-sept examens de matières fécales pour lesquels nous avons fait une cinquantaine de plaques, nous ne les avons rencontrées que trois fois et, encore, deux de ces plaques ne contenaient-elles qu'un spécimen unique de cette variété. Cet aspect typhimorphe est du reste très fugace, au premier réensemencement déjà il disparaît et alors le *bacterium coli commune* se représente sous l'une ou l'autre des formes appartenant à la première variété. En cultivant le *bacterium coli commune* sur pomme de terre, nous avons pu nous convaincre que le *glacé* soi-disant caractéristique de la végétation du bacille d'Eberth n'est nullement propre à ce dernier. A trois reprises différentes, au cours d'expériences très nombreuses, à la vérité, le *bacterium coli commune* a donné lieu, sur pomme de terre, à la production d'un enduit incolore, humide, à peine apparent, s'étalant à la surface de la tranche, en un mot, absolument semblable aux colonies de bacille d'Eberth faites en même temps et dans les mêmes conditions. Inversement, nous possédons, au laboratoire, deux cultures de bacille d'Eberth qui. après avoir donné plusieurs fois l'aspect glacé sur pomme de terre, ont formé, dans des réensemencements ultérieurs sur le même milieu, des colonies couleur *purée de pois*.

La provenance du bacille typhique n'était cependant pas douteuse, dans l'un des cas tout au moins. Nous l'avions retiré, *à l'état de pureté*, de la rate d'un typhique mort à la période d'état. Étant donné ce fait, que les deux cultures du bacille d'Eberth qui ont fourni sur pomme de terre une végétation semblable à celle du *bacterium coli commune*, avaient séjourné très longtemps à l'étuve à 38° en tubes de gélose, nous sommes portés à croire que l'âge peut influer sur l'aspect des cultures sur pomme de terre.

Ajoutons encore que, dans la culture en plaques, les colonies de la fièvre typhoïde n'ont pas toujours l'aspect en montagnes de glace, mais qu'il n'est pas rare du tout de leur voir affecter l'une ou l'autre des formes du *bacterium coli commune*.

Récemment Gasser[1] avait donné la composition d'une gélose fuchsinée, propre à caractériser le bacille d'Eberth. Celui-ci posséderait la propriété exclusive de décolorer le milieu en attirant, pour ainsi dire, à lui la matière colorante répartie dans toute la plaque. Le trait de culture, par contre, se colore très vivement. L'auteur reconnaît cependant que le *bacterium coli commune* jouit de propriétés analogues, mais celui-ci se distingue du bacille typhique en ce que le premier reste dans le trait d'inoculation tandis que le second s'étale, en végétant, sur la plaque fuchsinée.

Nous avons répété les expériences de Gasser avec du bacille typhique de différentes provenances, et avec diverses cultures de *bacterium coli commune*. Toutes indistinctement ont décoloré la gélose fuchsinée; de plus, nous avons vu la végétation du *bacterium coli commune* aussi bien que celle du bacille typhique s'étendre en dehors du trait d'ensemencement.

En résumé, nous ne connaissons, jusqu'ici, aucun signe net qui puisse servir à distinguer les deux bacilles l'un de l'autre. Il existe même, entre les deux variétés d'aspect de cultures de *bacterium coli commune* (appartenant incontestablement à une même espèce puisque l'une peut se transformer dans l'autre), des différences plus considérables que celles qui séparent le bacille d'Eberth de la variété typhimorphe du bacille d'Escherich.

Pour ce qui concerne les caractères microscopiques, les cultures du *bacterium coli commune*, aussi bien que celles du typhus, se montrent composées de bactéries très variables d'aspect et de configuration.

Le *bacterium* d'Escherich, très jeune, affecte la forme d'une cocco-bactérie ou d'un bacille très court. Les formes en navette (bacilles typhiques d'Artaud) se montrent fréquemment dans les cultures âgées de quelques jours.

Enfin, dans les vieilles cultures foisonnent les formes bacillaires très longues, granuleuses, peu ou pas mobiles, inégalement épaisses et renflées quelquefois à une extrémité.

En ce qui concerne les prétendues spores du bacille

1. Gasser, *Arch. méd. expér.*, 1890.

d'Eberth, nous dirons qu'elles sont tout aussi nombreuses dans les cultures de *bacterium coli commune*, si l'on entend par *spore* ce corpuscule réfringent qui se trouve souvent à l'une des extrémités du bacille d'Eberth et s'imprègne, avec la plus grande facilité, des couleurs d'aniline.

Cette spore (?) peut d'ailleurs occuper un point quelconque du corps du bacille et sa résistance à la chaleur est relativement très faible.

La mobilité varie tellement, pour un même microbe, suivant la composition chimique du milieu, que l'on ne peut guère utiliser ce signe pour différencier une espèce d'une autre [1]. Nous avons répété, comparativement, la résistance de ces deux micro-organismes à l'action du suc gastrique par la méthode employée par M. le professeur Straus et l'un de nous. La résistance a été la même. Au bout de deux et trois heures de séjour à 37° dans le suc gastrique la vitalité du bacille d'Escherich est détruite, aussi bien que celle du bacille d'Eberth [2].

II. — EFFETS COMPARÉS DE L'INOCULATION DES DEUX BACILLES AU COBAYE ET A LA SOURIS.

Les nombreux expérimentateurs qui se sont occupés de l'effet des inoculations du bacille d'Eberth sont arrivés à des résultats très différents.

Gaffky [3], en inoculant ce bacille à de nombreux animaux de diverses espèces (singes, lapins, cobayes, rats blancs, souris, pigeons, poule, veau) par différentes voies (intestinale, hypodermique, péritonéale, sanguine, oculaire), n'a jamais obtenu que des résultats négatifs.

Birch-Hirschfeld [4] aurait, en faisant avaler à des lapins de grandes quantités de déjections typhiques, déterminé chez ces animaux de l'amaigrissement, de la diarrhée et des ulcérations

1. WLADIMIROFF, *Osmotische Versuche an lebenden Bakterien. Zeitschrift d'*OSTWALD, 1891.
2. De l'action du suc gastrique sur quelques microbes pathogènes, par I. STRAUS et R. WURTZ. *Arch. de méd. exp.*, 1889.
3. GAFFKY, *loc. cit.*
4. BIRCH-HIRSCHFELD, cité par CHANTEMESSE et WIDAL, *Arch. physiologie*, 1887.

intestinales avec tuméfaction des plaques de Peyer et hypertrophie splénique; mais les auteurs qui ont repris ces expériences n'ont pas réussi à reproduire ce tableau symptomatique.

E. Fraenkel et Simmonds[1], en injectant des cultures de bacille typhique dans le sang de six cobayes, auraient observé, dans un cas, de l'hypertrophie de la rate, des ganglions mésentériques et des plaques de Peyer. Ces auteurs ont de plus obtenu des résultats analogues chez le lapin.

A. Fraenkel[2], en introduisant directement le bacille typhique dans le duodénum à quatorze cobayes, obtint sept résultats positifs.

Seitz[3] injecte, dans le tube digestif (préalablement alcalinisé) de cobayes, des déjections de typhiques et des matières fécales d'homme sain. Ces dernières sont bien supportées, tandis que les selles de typhiques amènent la mort de l'animal, à la suite des mêmes symptômes que ceux produits par l'injection de bacilles purs.

Chantemesse et Widal[4] déterminent, par l'inoculation de 1 centimètre cube de culture, dans le péritoine, aux souris, une septicémie qui tue les animaux, le plus souvent en vingt-quatre heures. Les inoculations intra-péritonéales, chez les cobayes, réussissent dans la moitié des cas. Chez le lapin (inoculé dans le péritoine et dans la veine de l'oreille) les auteurs ont observé, après une période d'inoculation de quelques jours, l'apparition de divers symptômes : fièvre, diarrhée, amaigrissement. Le plus souvent l'animal résistait. Sacrifié au quatorzième jour, il présentait des lésions rappelant celles de la fièvre typhoïde.

Gilbert et Girode[5] inoculèrent par la voie hypodermique à des cobayes 1 centimètre cube de culture de bacille typhique dans le bouillon. Les animaux moururent après vingt heures. A l'autopsie, on trouva de la rougeur et de la desquamation de l'intestin, de la tuméfaction des plaques de Peyer, de la

1. E. Fraenkel et Simmonds, *id.*
2. A. Fraenkel, *id.*
3. Seitz, *Bakt-Studien zur Typhus Aetiologie.* München, Finsterlin, 1886.
4. Chantemesse et Widal, *loc. cit.*
5. Gilbert et Girode, *Semaine médicale*, n° 24, 1891.

congestion du foie et de la rate et, de plus, une péritonite suppurée dont le seul agent pathogène était le bacille d'Eberth.

Enfin, tout dernièrement, Silvestrini[1] prétend avoir reproduit, chez le lapin, le tableau symptomatologique de la fièvre typhoïde, en inoculant, dans le sang du lapin, une petite quantité de culture de bacille d'Eberth, atténuée par l'addition de trois fois son volume de sang défibriné.

En ne considérant que les faits positifs obtenus par les expérimentateurs précités et en admettant même — ce qui n'est pas démontré — que les lésions observées soient homologues de celles de la fièvre typhoïde chez l'homme, il resterait encore, pour établir la spécificité du bacille d'Eberth, à prouver que les résultats d'inoculation de ce microbe lui appartiennent en propre.

Or, en 1886, Escherich obtenait, par l'inoculation de son *bacterium coli commune*, des résultats très semblables à ceux de E. Fraenkel et Simmonds d'une part, et de Chantemesse et Widal d'autre part.

D'après Escherich, de petites quantités de cultures de *bacterium coli* introduites dans le corps du cobaye, par la voie veineuse, amènent la mort de l'animal en vingt-quatre heures. A l'autopsie : fort catarrhe intestinal avec gonflement et desquamation des plaques de Peyer, hémorrhagies circonscrites, hypertrophie des follicules au voisinage du cæcum. La rate est quelquefois un peu gonflée. Par l'injection de grandes quantités de cultures on obtient, outre ces symptômes, une transsudation séreuse dans le péritoine. Il est très intéressant de rapprocher ce dernier fait de l'observation de la péritonite suppurée obtenue par Gilbert et Girode avec le bacille d'Eberth.

Escherich a en outre constaté que des injections sous-cutanées de son bacille produisent, chez le cobaye, les mêmes résultats que l'inoculation intra-veineuse, quand les doses inoculées sont très fortes. Enfin, les lapins, traités de la même manière que les cobayes, meurent de la même façon, un peu plus tard, il est vrai, et à la suite des mêmes lésions intestinales.

1. Silvestrini, *Rivista gen. italiana di clinica medica*, n° 10, 1891.

De notre côté, nous avons repris les expériences de Chantemesse et Widal, sur les souris, et, de plus, nous avons comparé les effets de l'inoculation intrapleurale du bacille typhique et du *bacterium coli commune* chez le cobaye.

Conformément aux résultats de Chantemesse et Widal nous avons trouvé que 1 centimètre cube de culture de bacille d'Eberth (sur bouillon et âgée de vingt-quatre heures) détermine chez la souris blanche une septicémie qui emporte l'animal en vingt-quatre heures. Le micro-organisme se retrouve, à l'état pur, dans les organes internes : foie, rate, reins.

Notre bacille nous a paru plus virulent.

De plus, nous avons constaté que l'injection hypodermique de 1 centimètre cube de culture sur agar (en émulsion concentrée dans du bouillon) pouvait tuer la souris en vingt-quatre heures.

En répétant les mêmes expériences avec des cultures de *bacterium coli commune*, et toutes conditions égales d'ailleurs, nous avons obtenu des résultats identiques.

Les effets de l'expérimentation sur le cobaye nous ont, une fois de plus, convaincus qu'il n'était pas possible de différencier par cette méthode le bacille d'Eberth du *bacterium coli commune*.

Trois cobayes ont reçu dans la plèvre 4 centimètres cubes de culture pure de *bacterium coli commune* (culture dans le bouillon, âgée de vingt-quatre heures). Tous trois sont morts le lendemain, après avoir présenté une forte diarrhée.

A la section : liquide séro-hémorrhagique abondant dans la plèvre, engouement des deux lobes inférieurs, catarrhe intestinal intense, ecchymoses de la muqueuse, tuméfaction des plaques de Peyer.

La dose de culture injectée nous ayant paru exagérée, nous avons repris l'expérience avec deux cobayes, en leur inoculant 1 centimètre cube seulement de la même culture. Ces deux animaux sont morts avec les mêmes lésions, au bout de vingt à trente-deux heures.

Les viscères (foie, reins, rate) furent cultivés sur gélatine (plaques), gélose et pomme de terre. Toutes les cultures donnèrent du *bacterium coli commune;* mais, fait très remarqua-

IV

DE LA VACCINATION
CONTRE LA TUBERCULOSE AVIAIRE OU HUMAINE

AVEC LES PRODUITS SOLUBLES DU BACILLE TUBERCULEUX AVIAIRE

Par MM.

le Dr J. COURMONT,
Ancien interne des hôpitaux de Lyon,
Licencié ès sciences naturelles,
Préparateur du laboratoire de M. le professeur Arloing.

L. DOR,
Interne des hôpitaux de Lyon,
Préparateur du laboratoire de M. le professeur L. Tripier.

Au mois d'août 1890, lorsque M. Koch parla pour la première fois de la tuberculine, sans même laisser soupçonner qu'il s'agissait de produits solubles d'origine microbienne, plusieurs expérimentateurs, en France, avaient déjà depuis quelque temps dirigé leurs efforts vers l'étude des substances solubles fabriquées par le bacille tuberculeux de Koch.

Les publications se succédèrent rapidement pour démontrer qu'on peut conférer aux animaux un certain degré d'immunité contre l'infection tuberculeuse en se servant du bacille tuberculeux lui-même ou mieux de ses produits. Ces tentatives n'ont pas encore abouti à une méthode sûre, pratique, infaillible, de vacciner contre la tuberculose, mais toutes ont mis définitivement hors de conteste ce fait important que le bacille tuberculeux fabrique des substances solubles vaccinantes. La voie est ainsi tracée; il s'agira dans l'avenir d'extraire ce vaccin à l'état de pureté et d'en régler l'usage. La plupart des expériences auxquelles nous faisons allusion ont été effectuées avec des cultures de bacilles aviaires; or, tout le monde n'est pas d'accord à l'heure actuelle sur la parenté réciproque des bacilles tuberculeux aviaires et humains ; avons-nous le droit d'étendre à la tuberculose des mammifères les résultats obtenus en expérimentant avec la tuberculose aviaire? Bien

que partisans convaincus de l'unité de l'espèce : *bacille tuberculeux de Koch*, se composant de deux variétés : *humaine* et *aviaire*, nous sommes trop persuadés de la facilité avec laquelle varient les sécrétions d'un même microbe pour ne pas faire les plus grandes réserves quant à l'extension à l'homme des expériences faites avec les bacilles aviaires; on n'aura le droit de vacciner l'espèce humaine avec du vaccin aviaire que le jour où l'on aura démontré sur l'animal l'efficacité du vaccin aviaire contre le bacille humain. Heureusement, quelques-unes de nos expériences laissent espérer cette action vaccinante des produits solubles aviaires contre les deux variétés du bacille de Koch.

Trois méthodes différentes ont été suivies pour arriver à vacciner contre la tuberculose en se servant du bacille tuberculeux.

MM. Grancher et H. Martin se sont inspirés des travaux de M. Pasteur sur la rage ; ils ont créé une échelle de cultures aviaires de virulences diverses, allant depuis l'inertie complète jusqu'à la virulence la plus élevée, et ont successivement inoculé à des lapins cette série de bacilles de plus en plus actifs. La culture la plus virulente était inoculée aux lapins ainsi préparés et à des témoins. Les premiers acquirent un sérieux bénéfice des injections successives antérieures. Nous n'insisterons pas davantage sur ces expériences, tout le monde ayant présent à la mémoire le discours que M. Grancher a prononcé au récent Congrès pour l'étude de la tuberculose. Cette méthode a mis en relief un fait des plus intéressants, mais elle ne vise pas à un résultat immédiatement pratique, puisqu'en somme, pour mourir plus lentement, les lapins n'en meurent pas moins tuberculeux et cela du fait même de l'injection vaccinale. « Nous n'avons pas réussi à conférer aux lapins une immunité complète par une méthode inoffensive et sûre. » (Grancher.) Ajoutons que MM. Grancher et H. Martin pensent être arrivés à supprimer le danger de la vaccination en la pratiquant dans le tissu conjonctif, et que, dans une expérience, trois lapins ainsi préparés avec du vaccin *aviaire* ont paru résister à une inoculation intra-veineuse de tuberculose *humaine* virulente.

MM. Richet et Héricourt se sont servis de cultures liquides où les bacilles étaient tués par un seul chauffage à + 100° ou plusieurs chauffages successifs de dix minutes à + 80°. Les unes provenaient du bœuf, les autres étaient aviaires. Le liquide vaccinal comprenait donc la totalité des bacilles morts et de leurs produits. Il s'est d'ailleurs montré assez toxique. Les lapins injectés avec quelques centimètres cubes de ces cultures stérilisées avant l'inoculation d'épreuve étaient encore vivants lors de la dernière publication de MM. Richet et Hericourt[1].

Nous-mêmes avons suivi une méthode un peu différente ; nous avons obtenu le liquide vaccinal en filtrant sur porcelaine des cultures liquides aviaires, ayant végété dans des milieux très peu nutritifs et possédant des degrés très divers de virulence.

Dès 1888, notre maître M. le professeur Arloing avait fait entreprendre, dans son laboratoire de la Faculté, des recherches sur les propriétés des cultures aviaires filtrées. Des circonstances imprévues avaient arrêté ces expériences que nous avons reprises dès le mois de mars 1890. Nos premiers résultats n'ont été communiqués à la Société de biologie, par notre maître M. le professeur Chauveau, que le 22 novembre 1890, soit quelques jours après ceux de MM. Richet et Héricourt, bien que notre note ait été rédigée et envoyée à Paris quinze jours avant toute publication de ces observateurs. Le début de nos expériences est d'ailleurs antérieur (mars 1890). Le 13 décembre 1890 nous enregistrions quelques faits nouveaux dans la *Province médicale*. Enfin, nous avons communiqué au Congrès pour l'étude de la tuberculose (juillet 1891) l'ensemble de nos résultats que nous allons détailler.

Nous avons opéré sur des lapins et des cobayes avec du vaccin aviaire et de la tuberculose virulente aviaire et humaine. Nos conclusions reposent sur plusieurs séries d'expériences portant sur une centaine d'animaux.

1. Richet et Héricourt. *Études sur la tuberculose*, publiées sous la direction du professeur Verneuil. 1891.

I. — LAPINS

1[re] ET 2[e] SÉRIES.

Ces deux premières séries ayant déjà été publiées[1] en partie, nous serons sobres de détails à leur égard.

Dans le premier cas, le vaccin était constitué par une culture *dans l'eau glycérinée* de bacilles aviaires *extrêmement atténués*, filtrée sur porcelaine.

Trois lapins jeunes pesant 1 000 grammes environ reçoivent *dans le péritoine* 10 cc. de ce liquide, soit 1 cc. par 100 grammes de poids vif, le 31 mars 1890. Le même jour un quatrième lapin de la même portée, ayant un poids égal, est inoculé *dans le système veineux* avec quatre gouttes de culture complète aviaire atténuée; il servira de témoin. Un des trois premiers lapins est inoculé de même le 31 mars, un autre le 3 avril.

Un cinquième lapin, devant servir de second témoin, est inoculé le 3 avril dans le système veineux avec un demi-cc. de la même culture liquide. En somme :

Lapin n° 1. — Vacciné et inoculé le 31 mars;
Lapin n° 2. — Vacciné le 31 mars et inoculé le 3 avril;
Lapin n° 3. — Vacciné le 31 mars;
Lapin n° 4. — Inoculé le 31 mars;
Lapin n° 5. — Inoculé le 3 avril.

Dans la seconde série le vaccin provenait d'une culture aviaire *extrêmement atténuée*, obtenue en bouillon glycériné peu nutritif et filtrée comme la première sur porcelaine.

Trois lapins de même portée, pesant 1 900 grammes environ, reçoivent, le 20 avril 1890, *dans leur système veineux*, 10 cc. de culture filtrée, soit 1 cc. par 180 grammes de poids vif environ. Un quatrième, frère des précédents, est inoculé de suite *dans le système veineux* avec un demi-cc. de la même culture complète qui a servi dans la série précédente; le même jour (20 avril), un des trois vaccinés est inoculé avec une dose identique.

Le 27 avril, un autre vacciné est également inoculé.

D'où :

Lapin n° 1. — Vacciné et inoculé le 20 avril;
Lapin n° 2. — Vacciné le 20 avril et inoculé le 27 avril;
Lapin n° 3. — Vacciné le 20 avril.
Lapin n° 4. — Inoculé le 20 avril.

1. Courmont et Dor. *Soc. de biologie*, 22 novembre 1890. *Province médicale*, 13 décembre 1890.

Les neuf lapins, ainsi opérés, se comportent tous de même, ils augmentent parallèlement de poids et, cinq mois plus tard, en août 1890, rien ne pouvait faire distinguer les lapins témoins des lapins vaccinés inoculés ou non. A partir du mois de septembre, cinq d'entre eux maigrissent rapidement et meurent avec des tumeurs blanches multiples [1]; ce sont les trois témoins (n°s 4 et 5 de la première série, n° 4 de la deuxième) et deux des vaccinés (n° 1 de la première série et n° 2 de la seconde). Ce dernier, quoique porteur de tumeurs blanches, avait peu maigri, était encore en bon état de santé lorsque nous le sacrifions en novembre 1890, il paraissait donc avoir reçu un effet retardant de la vaccination. Les quatre autres lapins continuent à augmenter de poids et à se bien porter. En somme, sur les quatre vaccinés et inoculés, deux ont été atteints de tuberculose articulaire, deux sont restés indemnes; les trois témoins sont morts de tuberculose articulaire.

Ces deux expériences ne sont pas absolument démonstratives : elles portent sur un petit nombre d'animaux, tous les vaccinés n'ont pas échappé à l'infection, le virus d'épreuve était très peu virulent et n'a tué les témoins qu'à longue échéance. Mais elles sont devenues très intéressantes, grâce à une seconde inoculation des lapins qui survivaient.

Il restait, en effet, quatre lapins vaccinés et indemnes de tuberculose, deux simplement vaccinés et deux vaccinés puis inoculés (n°s 2 et 3 de la 1re série, n°s 1 et 3 de la 2e). Le 13 octobre 1890, soit 6 mois et demi après la vaccination, ces quatre animaux sont inoculés sous la peau de la cuisse avec un ganglion tuberculeux de cobaye qui avait été directement infecté avec la *tuberculose humaine*. Aucun d'eux n'a présenté ultérieurement le moindre signe d'infection tuberculeuse; sacrifiés successivement 6 ou 7 mois plus tard, ils ont été trouvés *absolument indemnes. Ces quatre lapins avaient donc acquis une solide immunité contre la tuberculose humaine.*

Nous pouvons tirer des deux séries précédentes d'expériences (voir les détails dans nos publications antérieures) les conclusions suivantes :

1° Une culture aviaire en milieu liquide très peu nutritif, extrêmement atténuée, filtrée sur porcelaine, constitue un

1. Courmont et Dor. *Soc. de biologie*, 8 novembre 1890 et mars 1891. *Études sur la tuberculose*, 1891.

liquide qui n'est pas toxique pour le lapin à la dose de 1 cc. par 100 grammes de poids vif introduit dans le péritoine ou dans le sang;

2° Ce liquide a des propriétés vaccinales incontestables contre la tuberculose aviaire et la tuberculose humaine;

3° Les lapins ainsi vaccinés sont encore doués d'immunité au bout de 6 mois et demi.

TROISIÈME SÉRIE

Pour étayer les conclusions précédentes sur des bases solides et démontrer, d'une façon irréfutable, la fabrication par le bacille tuberculeux aviaire de produits solubles vaccinants contre lui-même, nous avons alors résolu d'opérer sur un grand nombre de lapins et de pratiquer l'inoculation d'épreuve avec une dose considérable de virus aviaire très actif. Désirant également savoir si l'atténuation de nos cultures des séries précédentes avait pu influencer la production du vaccin, nous avons préparé un nouveau liquide vaccinal en filtrant des cultures très virulentes. En un mot : vaccin provenant d'une culture virulente, inoculation d'épreuve avec une forte dose de culture virulente.

Le 6 février 1891, nous filtrons une culture en bouillon glycériné, datant du 24 novembre 1890 et trouvée virulente à l'épreuve.

Un grand nombre de lapins de 2 kilogrammes environ sont vaccinés à trois reprises avec cette culture filtrée. Un lot est injecté dans la veine auriculaire, un second dans le péritoine, un troisième dans le tissu conjonctif de la cuisse.

Voici les dates et les doses :

9 fév.	5 cc.
20 fév.	5 —
18 mars	5 —

Chaque lapin reçoit donc 15 cc. de vaccin par l'une des trois voies précédemment indiquées.

Rappelons que, dans les expériences précédentes, des lapins de 1 kilogr. avaient supporté admirablement une injection intrapéritonéale de 10 cc. de culture *atténuée* filtrée. Il n'en a

pas été de même pour les lapins de cette 3e série qui recevaient proportionnellement moins de vaccin et en plusieurs séances; la toxicité du nouveau liquide, provenant d'une culture de même souche, mais *virulente*, s'est montrée très considérable.

Les lapins injectés dans la cuisse ont présenté une élévation de température de 1° en 3 heures après la première injection; moins considérable après les deux suivantes; leur amaigrissement n'a pas été notable.

Ceux qui avaient été vaccinés par la voie sanguine ont eu, à la suite de la première injection, une élévation de température de 1° en une heure et demie qui a été moindre après les deux autres. Plusieurs ont eu de la diarrhée, tous ont notablement maigri; mais, en somme, ces symptômes toxiques n'ont été que passagers.

Il n'en a pas été de même pour le 3e lot, injecté dans le péritoine. L'élévation de température n'a été que de 0°,4, mais l'amaigrissement a été rapide et considérable (4 à 500 grammes en huit jours), dès la première injection, le dépérissement manifeste. Un tiers environ des lapins put reprendre ultérieurement son poids, revenir à la santé et subir les inoculations d'épreuve; mais les deux autres tiers continuèrent à maigrir et moururent au bout d'un ou deux mois d'intoxication chronique sans lésions péritonéales ou autres.

Le liquide obtenu par filtration d'une *culture aviaire virulente* injecté dans le péritoine du lapin à la dose de 1 cc. par 400 grammes de poids vif est donc très toxique pour cet animal, tandis que le produit de filtration d'une *culture aviaire très atténuée*, ayant végété dans des conditions analogues, est sans effets fâcheux sur le lapin qui en reçoit dans le péritoine 1 cc. par 100 grammes. Cette constatation est importante au point de vue pratique : *Le vaccin provenant d'une culture atténuée, filtrée, est moins toxique que celui qu'on isole d'une culture virulente par le même procédé.*

L'inoculation virulente d'épreuve n'a été pratiquée que sur des lapins ayant subi les trois vaccinations et repris leur poids primitif.

Le 27 mars 1891, c'est-à-dire 46 jours après la première

injection et 9 jours après la dernière, nous inoculons, avec une culture aviaire très virulente, 24 lapins se décomposant ainsi :

6 vaccinés par la cuisse.	}	= 19 vaccinés.
6 — — le péritoine.		
7 — — le sang.		
5 témoins.		

Tous ces animaux reçoivent dans la veine auriculaire *deux centimètres cubes et demi* d'une culture liquide riche et *très virulente*. Nous faisons remarquer avec soin l'énormité de la dose de virus introduite dans le sang; tous ceux qui ont expérimenté avec la tuberculose aviaire savent qu'un aussi grand nombre de bacilles actifs introduits dans le système circulatoire du lapin tuent *infailliblement* et *rapidement* cet animal avec une infection à type Yersin. Tout retard apporté à la mort, toute modification de la marche de la maladie, quelque légère qu'elle soit, sera certainement le fait de la vaccination antérieure. D'ailleurs, cinq témoins attesteront les effets normaux.

Voici les résultats schématiques de l'expérience.

Témoins. .	1er mort le 11 avril (15 jours). .	Type Yersin.
	2e — 11 — (15 —). .	Type Yersin.
	3e — 13 — (17 —). .	Type Yersin.
	4e — 16 — (20 —). .	Type Yersin.
	5e — 16 — (20 — ..	Type Yersin.
Vaccinés par le péritoine.	1er mort le 13 avril (17 jours). .	Tubercules.
	2e — 18 — (22 —). .	Type Yersin.
	3e — 18 — (22 —). .	Tubercules.
	4e — 20 — (24 —). .	Type Yersin.
	5e — 27 — (31 —). .	Type Yersin.
	6e — 29 — (33 —). .	Tubercules.
Vaccinés par le tissu conjonctif.	1er mort le 13 avril (17 jours). .	Type Yersin.
	2e — 16 — (20 —). .	Tubercules.
	3e — 20 — (24 —). .	Tubercules.
	4e — 20 — (24 —). .	Type Yersin.
	5e — 24 — (28 —). .	Type Yersin.
	6e — 29 — (33 —). .	Tubercules.

Vaccinés par le sang.	1er mort le 11 avril (15 jours). .	Type Yersin.
	2e — 17 — (21 —). .	Tubercules.
	3e — 18 — (22 —). .	
	4e — 24 — (28 —). .	
	5e — 27 — (31 —). .	
	6e — 2 mai (36 —). .	
	7e sacrifié le 28 juin (93 —). .	Rien.

Nous pouvons résumer ainsi le tableau précédent :

Les cinq témoins sont morts en 15 à 20 jours avec les lésions typiques de l'infection à type Yersin (rate énorme fourmillant de bacilles, foie congestionné, poumons quelquefois congestionnés, aucun tubercule apparent).

Les six vaccinés par le péritoine sont morts en 17 à 33 jours, trois avec le type Yersin, trois avec des tubercules macroscopiques très nets :

N° 1. . . { Rate et foie gros sans tubercules.
Un des poumons est farci de tubercules très durs.

N° 3. . . { Rate et foie très volumineux, congestionnés.
Plusieurs masses caséeuses dans les poumons.

N° 6. . . { Rate énorme farcie de tubercules durs.
Foie volumineux. Rien aux poumons.

Dans ce lot, la mort a été très notablement retardée et la moitié des lapins a présenté des tubercules macroscopiques, durs, bien formés, qu'on ne voit apparaître chez ces animaux inoculés dans le sang avec de la tuberculose aviaire que lorsque la dose est faible ou les bacilles atténués; or, l'inoculation consistait en $2^{cc},5$ de culture très virulente, tuant les cinq témoins en 15 à 20 jours avec le type Yersin. L'effet de la vaccination a donc été manifeste.

Les vaccinés par le tissu conjonctif sont morts en 17 à 33 jours, trois avec le type Yersin, trois avec des tubercules macroscopiques :

N° 2. . . { Rate énorme parsemée de petits tubercules très durs, transparents.
Une masse tuberculeuse dans un poumon.

N° 3. . . { Rate grosse parsemée de tubercules.
Foie congestionné avec nombreux tubercules durs.
Poumons congestionnés.

N° 6. . . Éruption tuberculeuse de la rate, du foie et des deux poumons.

Les mêmes considérations sont applicables à ce lot et au précédent.

Quant aux sept vaccinés par le sang : six sont morts de 15 à 36 jours; un seul avec le type Yersin : cinq avec des tubercules :

N° 2. . . Rate énorme avec tubercules durs.

N° 3. . . Rate et foie volumineux.
Éruption tuberculeuse des poumons et de l'iris.

N° 4. . . Rate énorme avec une masse tuberculeuse presque crétacée.
Poumons congestionnés avec une grosse masse tuberculeuse à une base.

N° 5. . . Rate grosse. Foie recouvert d'un piqueté hémorrhagique. Les deux poumons sont farcis de tubercules comme si l'inoculation avait été conjonctive.

N° 6. . . Rate grosse avec tubercules visibles.
Un des poumons contient plusieurs gros tubercules.
Ostéite tuberculeuse d'un fémur.

Enfin, le septième a complètement résisté; après avoir considérablement maigri, il a repris son poids et a été sacrifié en pleine santé le 28 juin, soit *93 jours après l'inoculation intraveineuse de* 2^{cc}*,5 de culture virulente*. Ses organes étaient *absolument sains, sa rate petite*.

En somme, la vaccination par la voie sanguine a paru la plus efficace. Sauf un animal qui est mort en 15 jours avec le type Yersin, tous ceux qui ont succombé ont éprouvé un retard considérable de la mort avec des lésions d'infection chronique; un a bénéficié d'une immunité absolue.

Si nous condensons les résultats de cette troisième série, nous arrivons aux conclusions suivantes :

Une culture aviaire liquide très virulente, filtrée sur porcelaine, constitue un liquide doué de propriétés vaccinales contre le bacille tuberculeux aviaire. Sa toxicité est plus considérable que celle d'une culture atténuée filtrée. 19 la-

pins vaccinés, puis inoculés par une voie infaillible avec une dose considérable de virus ont à peu près tous reçu un bénéfice de la vaccination. Un a échappé à l'infection, onze ont eu une forme chronique, sept seulement sont morts avec le type Yersin. La vaccination par le sang a paru la plus efficace.

QUATRIÈME SÉRIE

Cette quatrième série d'expériences porte sur 14 lapins. L'efficacité de la vaccination a été éprouvée par une inoculation intra-veineuse de culture aviaire très virulente, mais avec une dose moins considérable que dans la troisième série.

Les lapins avaient été vaccinés avec deux liquides différents; les uns avec la même culture filtrée que dans la série précédente, les autres avec de très anciennes cultures très atténuées. Il s'agissait des cultures du mois de février 1890, très atténuées, qui avaient fourni le vaccin des première et deuxième séries; quelques-unes, n'ayant pas été employées, s'étaient desséchées progressivement. Nous avons voulu savoir si ces résidus anciens, ne contenant plus que des bacilles morts, avaient conservé les propriétés vaccinales démontrées dans les séries 1 et 2. Nous les avons repris par une petite quantité d'eau et filtrés sur porcelaine. Avec le liquide ainsi obtenu, nous avons pratiqué sur huit lapins une seule injection intra-veineuse de 5 cc., qui n'a pas retenti sur la santé de ces animaux.

Enfin, quatre lapins vaccinés avec les lots de la série 3 et qui n'avaient pas été inoculés et deux témoins ont été également infectés.

Le 27 avril, l'inoculation intra-veineuse d'épreuve est faite sur ces 14 lapins à la dose de trois quarts de centimètre cube d'une culture aviaire liquide très virulente.

14 lapins.	2 témoins.	
	2 vaccinés par le tissu conjonctif (15 cc.) depuis 40 jours. . . .	Voir série 3.
	2 vaccinés par le sang (15 cc.) depuis 40 jours.	
	8 vaccinés par le sang depuis 7 jours (5 cc. vieille culture atténuée filtrée).	

Un des 8 étant mort accidentellement le 6 mai, soit au bout de 9 jours, ne comptera pas dans les résultats. Notons cependant que 9 jours après l'inoculation il avait une rate petite, normale.

Le 19 mai (22 jours) un autre lapin du même lot meurt de diarrhée; sa rate est à peine tuméfiée.

Voici, d'ailleurs, un tableau de l'expérience :

Témoins. . . .	1er mort le 21 mai (24 jours).		Type Yersin.
	2e — 21 — (24 —).		
Vaccinés par le sang.	1er — 25 juin (59 —).		Éruption tuberculeuse généralisée.
	2e — 25 — (59 —).		
Vaccinés par le tissu conjonctif.	1er sacrifié le 25 — (59 —).		Rien.
	2e — 25 — (59 —).		
Vaccinés par le sang avec vieille culture filtrée. . . .	1er mort le 19 mai (22 —).		Type Yersin.
	2e — 23 — (26 —).		
	3e — 26 — (29 —).		
	4e — 26 — (29 —).		
	5e — 1er juin (35 —).		
	6e sacrifié le 4 juillet (69 —).		Rien.
	7e — 10 — (75 —).		

Les deux témoins sont donc morts en 24 jours avec le type Yersin.

Les deux, vaccinés 40 jours auparavant avec une culture virulente filtrée introduite dans le sang, ne sont morts qu'en 59 jours. Leur survie ayant été suffisante, l'affection avait pris chez eux une forme tuberculeuse chronique se substituant au type Yersin. La généralisation tuberculeuse était intense, confluente à un degré qu'il est rare de pouvoir observer. (Rate petite avec quelques tubercules. Gros tubercules dans le foie. Abondant semis tuberculeux sur le péritoine. Reins très tuberculeux. Poumons absolument farcis de tubercules, sans un seul territoire sain. Éruption tuberculeuse intense sur les plèvres. Quelques tubercules costaux.)

Les deux, vaccinés 40 jours auparavant, avec une culture virulente filtrée introduite dans le tissu conjonctif, étaient dans un parfait état de santé le 25 juin, jour de la mort des deux lapins précédents. Les ayant sacrifiés, il nous a été impossible de rencontrer chez eux la moindre trace de l'inoculation virulente; tous les organes étaient sains, la rate petite. Ces

deux animaux avaient bénéficié d'une immunité complète.

Quant aux sept autres, vaccinés une seule fois avec une très vieille culture atténuée filtrée : cinq sont morts de 22 à 35 jours, soit sensiblement plus tard que les témoins, mais comme eux avec le type Yersin; deux, qui continuaient à se bien porter, sacrifiés le 4 et le 10 juillet, soit 69 et 75 jours après l'inoculation, ont été trouvés absolument indemnes de tout tubercule; leur rate était petite.

Nous pouvons résumer cette 4e série :

11 vaccinés.	5, mort retardée. Type Yersin.
	2, mort très retardée. Forme chronique.
	4, immunité absolue.

Les conclusions à en tirer sont que l'effet vaccinal a été bien plus manifeste que dans la série 3, l'inoculation virulente ayant été moins massive. Les cultures très atténuées qui avaient fourni le vaccin des premières séries en contenaient encore 15 mois plus tard, après mort des bacilles et évaporation du liquide. L'immunité peut encore se constater 40 jours après la vaccination. Lorsque la mort survient, mais tardivement, une éruption tuberculeuse remplace le type Yersin.

Le *résumé de toutes nos expériences sur les lapins* est le suivant :

10 témoins, tous morts	3, culture atténuée. Tumeurs blanches.	
	7, culture virulente. Type Yersin.	
36 vaccinés.	9 ont survécu sans lésions (sacrifiés).	
	27 sont morts.	15, mort très retardée. Forme chronique. Tubercules.
		12, mort retardée. Forme aiguë. Type Yersin.

Rappelons que parmi les neuf lapins vaccinés qui ont survécu, quatre, dont deux avaient déjà résisté à la tuberculose aviaire, ont triomphé d'une inoculation de tuberculose humaine.

II. — COBAYES

Trente-sept cobayes ont été employés : trente vaccinés et sept témoins.

Malheureusement, nous nous sommes exclusivement servis pour eux du vaccin obtenu par filtration d'une culture aviaire très virulente (même liquide que pour la 3e série de lapins) et les cas de mort par intoxication ont été très nombreux.

Le 10 février 1891, dix cobayes reçoivent 3 cc. de culture filtrée dans la veine jugulaire interne. Tous maigrissent rapidement. Cinq meurent d'intoxication chronique, sans lésions, dans les premiers jours de mars. Cinq résistent et reprennent petit à petit leur poids; en raison des morts précédentes, deux sont conservés comme témoins et vivent encore, trois seulement ont été ultérieurement inoculés.

Du 10 février au 12 mars 1891, dix autres cobayes reçoivent, en une seule fois, les uns 3 cc., les autres 2 cc. de la même culture filtrée dans le péritoine. Un seul meurt d'intoxication au bout d'un mois. Trois sont conservés comme témoins et vivent encore. Six ont été ensuite inoculés.

Le 12 mars, dix autres cobayes reçoivent sous la peau de la cuisse 2 cc. du même liquide. Deux meurent d'intoxication chronique. Trois sont mis à part et vivent encore. Cinq ont été inoculés.

En somme, 14 cobayes vaccinés ont été éprouvés.

1° *Tuberculose aviaire*. Le 1er avril 1891, 14 cobayes :

5 témoins;

2 vaccinés par la jugulaire depuis 50 jours;

2 vaccinés par le péritoine depuis 50 jours;

3 vaccinés par la cuisse depuis 18 jours,

sont inoculés sous la peau de la cuisse avec un demi-centim. cube de culture aviaire liquide virulente.

Tous les témoins meurent tuberculeux du 8 au 27 mai, soit dans un délai maximum de 57 jours.

Les trois vaccinés par la cuisse, les deux vaccinés par le péritoine meurent également dans le même temps, sans effet prédisposant ni vaccinant.

Les deux vaccinés par le sang ont au contraire complètement résisté et, *sacrifiés* le 12 juillet, c'est-à-dire *trois mois et demi après l'inoculation*, ils ne présentaient *aucune lésion tuberculeuse*.

La vaccination par vaccin aviaire n'a donc été efficace

contre le bacille aviaire, chez le cobaye, que par la voie sanguine; l'immunité était encore solide au bout de 50 jours.

Tuberculose humaine. — Le 28 mars, 6 cobayes.

2 témoins;

1 vacciné par le sang, le 10 février;

2 vaccinés par le tissu conjonctif, le 12 mars;

1 vacciné par le péritoine, le 10 février,

sont inoculés sous la peau de la cuisse avec des tubercules humains (tuberculose miliaire du poumon).

Tous meurent dans le courant de mai avec des lésions classiques. Aucun des vaccinés ne jouissait donc d'immunité contre la tuberculose humaine.

En résumé, nos succès avec les cobayes se réduisent aux deux vaccinés par le sang qui ont résisté à une inoculation virulente de tuberculose aviaire.

Conclusions

1° Le bacille tuberculeux aviaire atténué ou virulent, cultivé en milieux liquides peu nutritifs, fabrique des substances vaccinantes qu'on peut isoler par la filtration sur porcelaine.

2° Les propriétés vaccinantes du liquide ainsi obtenu sont évidentes contre le bacille aviaire; elles ont paru efficaces contre le bacille humain dans quelques cas.

3° Le vaccin n'est pas toxique s'il provient d'une culture très atténuée; il l'est notablement si la culture mère était virulente.

4° Les lapins vaccinés (sang, péritoine ou tissu conjonctif) ont tous éprouvé un effet bienfaisant; les uns ont acquis une immunité absolue, les autres sont morts très lentement avec une forme chronique (éruption tuberculeuse), enfin quelques-uns sont morts comme les témoins d'infection aiguë (type Yersin), mais moins rapidement.

Les quatre lapins éprouvés avec de la tuberculose humaine 6 mois et demi après la vaccination ont tous survécu sans lésions.

5° Seuls, les cobayes vaccinés par la voie sanguine ont acquis l'immunité contre le bacille aviaire; aucun n'a pu résister à l'inoculation de tuberculose humaine.

V

RECHERCHES BACTÉRIOLOGIQUES SUR LA BILE HUMAINE

Par M. A. LÉTIENNE

Interne des hôpitaux.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. HANOT, HOPITAL SAINT-ANTOINE)

La présence des micro-organismes dans la bile fut pour la première fois signalée par de Blainville [1]. Il y vit des « animalcules de l'ordre des vibrions ». Après lui, les auteurs se bornèrent à relater le fait, l'infirmant pour la plupart.

Ch. Robin, dans son Traité du microscope et dans ses Leçons sur les humeurs, parle des vibrions et des bactéries de la bile, qu'il range parmi les Leptothrix, mais il rattache leur présence à la décomposition. Il ne les a point vues dans la bile fraîche et normale; en effet, décrivant cette humeur chez des suppliciés, il dit : « Elle ne présente ni les Leptothrix (bactéries) ni les vibrions que contient la bile de presque tous les cadavres au moment de l'autopsie. » On oublia ces détails, car, aujourd'hui encore, l'idée contraire est admise. La bile, grâce à une action antiseptique spéciale, resterait stérile, même au moment de l'autopsie.

M. le professeur Duclaux, dans son Traité de chimie biologique, signale à l'état normal, chez les animaux, la présence de micro-organismes venus de l'intestin dans la partie terminale du cholédoque.

Depuis cette époque, les doctrines microbiennes étant établies sans conteste en pathologie, les examens bactériologiques du liquide biliaire se sont multipliés. La plupart des

1. De Blainville. *Cours de physiologie générale et comparée.* Paris, 1833.

investigations faites dans ce sens ont eu pour but de rechercher, soit l'agent pathogène, cause d'une infection hépatique, soit la trace du passage des micro-organismes à travers le foie au cours des affections générales, et, dans les deux cas, de déterminer les lésions qui pouvaient être attribuées à ces microbes.

Notre intention, en faisant les recherches qui vont suivre, n'était point de traiter spécialement des infections biliaires. Nous renvoyons pour ce sujet aux travaux récents de MM. Chauffard, Netter, Gilbert, Girode, Charrin et Roger, Pilliet, E. Dupré [1], etc. Nous avons voulu simplement chercher les microbes existant dans la bile au cours d'états pathologiques variés, considérant que l'apport de faits observés sans idée préconçue pouvait être de quelque utilité dans l'étude des affections du foie.

La bile normale, physiologique, est privée de micro-organismes pathogènes ou non. Dans l'organisme malade au contraire, quelle que soit l'infection qui l'atteigne, la bile contenue dans la vésicule biliaire peut renfermer des microbes. Il est même fréquent qu'elle en renferme. Telle est la conclusion à laquelle nos expériences nous ont amené.

Les sujets qui ont servi à nos investigations avaient succombé à des maladies très diverses. Ils n'étaient choisis d'aucune façon. La bile était prise systématiquement sur les cadavres au fur et à mesure qu'un décès se produisait dans le service de notre excellent maître, M. Hanot.

La recherche des micro-organismes dans la bile a été faite au moyen de préparations de bile brute, non colorée, de lamelles soumises aux réactifs colorants usuels et de cultures faites sur divers milieux, dont les plus employés ont été le bouillon peptonisé, la gélatine et la gélose. Il importait de prélever la bile à des heures diverses après le décès : dans toute une série de cas, elle eut lieu à un moment très rapproché de celui de la mort. La prise fut faite avec pureté dans la vésicule biliaire.

Quarante-deux biles ont été soumises à l'examen bactériologique. Un certain nombre d'entre elles ont donné lieu à des

1. E. Dupré. *Les Infections biliaires*. Paris, 1891.

cultures positives, les autres sont restées stériles. Le résumé de ces observations se trouve à la fin de ce travail. Parmi les biles renfermant des micro-organismes, les unes n'en contenaient qu'une seule espèce, les autres en contenaient plusieurs.

Les sept premières observations ont trait à des biles n'ayant donné qu'une seule espèce de microbes : quatre fois le *staphylococcus albus*, une fois un saprophyte à forme staphylococcienne, une fois le bacille d'Eberth (ou le *coli commune*), une fois un bacille indéterminé. Nous n'affirmons point toutefois que ces organismes aient été les seuls contenus dans ces biles. En effet, les milieux employés pouvaient ne point convenir à certaines espèces. En outre, la quantité de bile ensemencée, minime relativement à la masse du contenu vésiculaire, pouvait ne pas contenir tous les microbes présents dans le liquide. Il importe de semer plusieurs gouttes de bile sur un même tube pour avoir chance de recueillir le plus grand nombre et la plus grande variété de microbes. Ce conseil technique a déjà été donné par MM. Straus et Chamberland [1] dans leurs recherches sur le charbon. Les tubes courants étaient ensemencés avec un fil de platine dont l'anse seule était chargée de bile. Les milieux qui recevaient plusieurs gouttes de bile étaient contenus dans des flacons Pasteur (bouillon) ou étaient répartis en tubes roulés ou en boîtes de Petri pour la dissociation des espèces microbiennes.

La série suivante d'observations comprend celles où plusieurs espèces de microbes ont été simultanément relevées dans la bile.

Sur quarante-deux biles essayées, nous en avons trouvé vingt-quatre qui renfermaient des micro-organismes. Ceux-ci appartiennent à seize espèces. Elles se trouvent dans la bile, soit isolées, soit associées. Certaines d'entre elles sont beaucoup plus fréquentes que les autres.

Groupées suivant leurs caractères morphologiques ce sont :

Staphylococcus albus.	13 fois
Staphylococcus citreus.	2 —

1. Straus et Chamberland. Recherches expérimentales sur la transmission de quelques maladies virulentes, en particulier du charbon, de la mère au fœtus. *Archives de physiologie*, 1883.

Staphylococcus aureus.	2 fois
Staphylocoque (à petits grains) non liquéfiant.	3 —
Staphylocoque (à grains moyens). .	1 —
Staphylocoque (à gros grains) saprophyte.	2 —
Micrococcus tetragenus.	1 —
Streptococcus.	2 —
Diplocoque encapsulé (non lancéolé).	2 —
Pneumocoque Talamon-Fränkel. . .	1 — (+ 1 fois?)
Bacillus coli communis.	11 — (+ 1 fois typhique.)
Diplobacille geniculé (saprophyte). .	1 —
Bactérie droite (indéterminée). . . .	2 —
Bacille indéterminé.	1 —
Bacille analogue au B. megaterium (beaucoup plus petit).	1 —
Bacille de Koch.	1 —

Nous voyons, par ce tableau, la remarquable fréquence du staphylococcus albus et du B. coli communis. Ils se rencontrent dans la bile, au cours des affections les plus variées. Quelques espèces de micro-organismes sont particulières à la maladie dans laquelle elles ont été observées, comme le pneumocoque qui apparaît dans la pneumonie, associé à un organisme pyogène, si la pneumonie est grise, comme le St. aureus dont la présence coïncide avec l'existence du pus dans l'économie.

Les observations montrent qu'en dehors même du passage des agents pathogènes par la bile dans les maladies infectieuses, la bile de l'homme malade peut contenir des microbes. Elle n'en contient pas toujours, puisque la 3e série de faits (V. Obs.) prouve que, dans des conditions analogues, les cultures de bile sont négatives dans la moitié des cas environ. Mais il n'est pas besoin d'une véritable infection biliaire, dans le sens clinique du mot, pour que le liquide cystique serve d'habitat à des micro-organismes susceptibles d'être pathogènes. Le seul état de maladie y suffit. La bile normale, physiologique, est dépourvue de microbes : les preuves ont été données surabondantes de ce fait. Survienne une infection si minime qu'elle soit et l'agent infectieux se disséminera dans tout l'organisme et pourra se trouver dans la bile comme

dans le contenu intestinal et d'autres sécrétions. Les états infectieux latents, ceux qui sont compatibles avec une santé que nous estimons parfaite dans l'incapacité où nous sommes d'en apprécier les troubles, détermineront de pareilles contaminations humorales.

Pour nous rendre compte de l'exactitude de ce fait, nous avons entrepris quelques expériences sur les animaux.

Les animaux expérimentés vivaient à l'hôpital dans le voisinage des malades, près d'autres animaux inoculés, emprisonnés dans des cages peu spacieuses et assez défectueuses. Ils avaient néanmoins toutes les apparences de la santé. Ils n'avaient jamais servi à des expérimentations antérieures : c'étaient en somme des animaux neufs, que l'on considère d'ordinaire comme normaux dans les laboratoires.

Mon collègue et excellent ami Enriquez poursuivant pour son compte des recherches bactériologiques sur les voies urinaires voulut bien partager avec moi le travail.

Il expérimentait sur l'urine tandis que j'essayai la bile. Pour éviter les causes d'erreur, chacun agissait de son côté avec son outillage particulier. Les cultures étaient faites et étuvées dans des laboratoires distincts. Les animaux étaient sacrifiés et immédiatement ouverts.

Dans ces conditions, voici les résultats obtenus :

NUMÉROS des EXPÉRIENCES.	ESPÈCES.	CULTURES de BILE.	CULTURES DE L'URINE. (Enriquez.)
I	Cobaye	Négatives.	Négatives.
II	Cobaye	Staph. albus. B. coli. comm.	Négatives.
III	Cobaye	B. coli.	Staph. albus.
IV	Cobaye	Staph. alb.	Staph. albus.
V	Cobaye	B. coli.	Staph. albus.
VI	Chien[1]	Staph. aureus. B. coli.	Staph. aureus.

1. Ce chien avait reçu le 17 juillet, à 1 h. 1/2, dans la veine crurale, 1 centimètre cube de culture pure de staph. aureus. Mort le 19 juillet à 11 h. 1/2 du matin. Autopsie à 6 heures du soir.

Il est évident pour nous que quatre de ces cobayes, malgré leur santé apparente, étaient malades, mais non d'une façon appréciable, et qu'ils supportaient leur affection sans grand dommage, car des animaux habitant avec eux et subissant vraisemblablement le même parasitisme latent aucun ne mourut dans les jours suivants.

Des faits qui précèdent on peut tirer cet enseignement que la bile, même dans la santé apparente, et dans l'état de maladie, peut être envahie par des microbes. Ceux-ci ne déterminent pas fatalement une lésion profonde, mais une angiocholite légère, une simple modification dans les propriétés de la bile qui l'une et l'autre passent inaperçues. Nous remarquerons ici que les moindres changements qui surviennent dans la bile suffisent à entraîner une précipitation de ces matériaux solubles. C'est là l'ébauche, le début d'une lithiase biliaire, qui se perpétuera même après la disparition des agents qui l'auront occasionnée. En outre, du fait de l'existence de la lithiase biliaire, un cercle vicieux s'ouvre, car celle-ci donne aux micro-organismes un libre accès dans le canal cholédoque et les voies biliaires supérieures. Il suffit de constater les lésions qu'elle entraîne dans les vaisseaux collecteurs et évacuateurs de la bile pour s'en convaincre. La présence de calculs dans ces canaux en amène la distension, puis la sclérose et partant une dilatation dont un des caractères essentiels est d'être permanente. On voit, aux autopsies des lithiasiques, des vésicules et des canaux dont les parois sclérosées, dures, restent béantes sans plus jamais subir de retrait. On trouve des cholédoques s'abouchant dans l'intestin par un orifice largement ouvert et des fistules vésiculo-intestinales, de véritables « cholecystenterostomies » spontanées, dont l'anneau a 1 centimètre et plus de diamètre. Ces conduits ainsi altérés perdent une grande partie de leurs glandes mucipares, ils forment des renflements où le courant des liquides est plus lent, où la stagnation de la bile a lieu. Toutes ces causes facilitent la fixation et le développement des germes et en favorisent les invasions successives.

E. Dupré, dans ses *Infections biliaires*, a bien mis en relief le rôle de la lithiase dans l'infection biliaire secondaire. Il la

considère comme la « cause d'appel par excellence ». La production de la lithiase sous l'influence directe des microbes, la lithiase résultant d'une infection biliaire primitive et souvent latente a été discutée au Congrès allemand de médecine interne tenu à Wiesbaden en 1891. Naunyn, Schrœder, Furbringer et Mosler prirent part à ces débats, et je retiens ici une de leurs conclusions les plus importantes. « L'angiocholite primitive, qui provoque le dépôt des premiers éléments constitutifs du calcul, peut résulter d'infections de diverse nature contre lesquelles la bile n'a qu'une action antiseptique modérée. Ces infections proviennent de sources diverses que Bouchard, Netter, Gilbert, Girode ont récemment étudiées ; mais il faut, pour déterminer le processus lithiasique, deux conditions essentielles : la stagnation de la bile et l'infection. »

Dans le Traité de médecine qu'ont tout récemment publié MM. Charcot, Bouchard et Brissaud, M. Legendre accorde une mention à cette idée, bien qu'elle semble contradictoire avec les théories pathogéniques courantes de la diathèse lithiasique. Nous avons reconnu, au cours de nos recherches, une si grande fréquence de l'invasion de la bile par les microbes, sans que celle-ci ait déterminé des symptômes cliniquement appréciables, que nous rapportons au contraire à cette cause la majorité des cas de lithiase biliaire. Ce ne serait plus là une diathèse, mais le simple résultat d'une infection microbienne temporaire des voies biliaires. Il est à signaler d'ailleurs que la lithiase biliaire manque d'un des caractères principaux d'une diathèse. Les états morbides que nous appelons diathèses passent en effet pour être éminemment transmissibles par l'hérédité. Or, l'hérédité de la lithiase biliaire est très discutable et nous sommes obligés, pour la saisir, de passer indirectement par les maladies actuellement tenues pour voisines, telles que la goutte et l'arthritisme.

Étant donnée l'existence des micro-organismes dans la bile, il y a lieu de considérer leur origine et leur fin.

Comment les microbes parviennent-ils dans le liquide cystique? Ils n'ont pour cela que trois moyens : 1° passer au niveau du foie par les acini biliaires et suivre les canaux vec-

teurs de la bile ; 2° remonter de l'intestin par le cholédoque ; 3° franchir les parois mêmes de la vésicule.

Cette dernière voie est de beaucoup la moins fréquente. Il faut, pour qu'ils la puissent prendre, que les microbes soient charriés dans les parois cystiques par les canaux sanguins ou qu'ils en suivent les espaces lymphatiques. Ces conditions peuvent se réaliser dans les cas d'infection générale. Les agents infectieux sont alors répartis aussi bien dans le parenchyme hépatique que dans les tuniques des conduits et la contamination par les voies supérieures est beaucoup plus importante. Une lésion plus localisée, un kyste microbien développé dans les parois de la vésicule par effraction de ces parois peut déverser directement ses microbes dans la bile. Nous n'avons pas eu l'occasion d'observer cet exemple.

L'origine hépatique et l'origine intestinale sont beaucoup plus communes, mais très difficiles à différencier l'une de l'autre d'une façon précise, surtout dans les maladies générales infectieuses. Dans la pneumonie et la fièvre typhoïde, par exemple, la présence des microbes dans le parenchyme hépatique, les lésions qu'ils y déterminent, la contamination biliaire et l'existence constante du même agent pathogène dans le contenu intestinal forment une chaîne sans fin dont on ne saisirait pas avec certitude l'anneau initial, si l'on ne connaissait ici la prépondérance de la voie sanguine.

L'origine intestinale a été prouvée par des expériences multiples et des constatations déjà nombreuses (Netter, Gilbert, Girode, Dupré, etc.). Nos résultats identiques, bien que ne se rapportant pas directement aux infections biliaires, ne font que confirmer les faits avancés par ces auteurs. J'ai souvent vu en effet la bile contaminée par des microbes sans que ceux-ci soient parvenus jusqu'aux lobules. Le foie porte alors des lésions, mais elles sont attribuables à des espèces microbiennes autres que celles contenues dans la bile ou ressortissent à d'autres causes. Ce sont les faits, où le foie était ainsi épargné, qui nous ont servi à déterminer exactement la voie suivie par les microbes.

Des exemples précis établiront mieux notre pensée.

I. — *Origine intestinale pure.* — La bile cystique d'un cardiaque, par exemple, contient un microbe. Ce même microbe se trouve dans l'intestin. Il ne se trouve ni dans les parois des conduits biliaires, ni dans le parenchyme hépatique. Il est donc passé de l'intestin dans la vésicule par le cholédoque. C'est le cas le plus simple qu'on puisse observer.

II. — *Origine hépatique sanguine présumée d'une espèce microbienne* (*st. doré*) *et origine intestinale d'une autre espèce* (*b. coli*). — La bile cystique d'un tuberculeux contient deux espèces microbiennes : le St. doré et le *B. coli*. Ces deux microbes se trouvent aussi dans l'intestin. Les parois des conduits biliaires sont intactes. Le foie porte des nodules septiques et du staphylocoque seul dans son parenchyme au niveau des capillaires sanguins. Le *B. coli* a passé par le cholédoque, puisqu'il n'est pas parvenu jusqu'au foie. On ne peut que présumer l'origine hépatique du staphylocoque.

III. — *Origine hépatique sanguine présumée d'une espèce* (*B. coli*) *et origine intestinale d'autres espèces.* — La bile cystique d'une diabétique contient diverses espèces microbiennes, parmi lesquelles le *B. coli*. L'intestin contient tous ces microorganismes. Le foie n'en contient aucun, à l'exception du *Coli* dont il est parsemé, surtout au niveau des vaisseaux portes. (Le pancréas examiné dans ce cas contenait du *Coli* en grande abondance). On ne peut affirmer ici le simple passage du *Coli* par les voies biliaires inférieures, puisqu'il se trouve prédominant dans la circulation sanguine. Les autres espèces, qui ne semblent pas avoir atteint le foie, ont remonté le cholédoque.

IV. — *Confusion des origines hépatique et intestinale.* — La bile cystique d'un pneumonique contient du pneumocoque et du staphylocoque. L'intestin est habité par ces organismes. Les coupes du foie sont parsemées de ces deux microbes associés ; les coupes de la vésicule présentent du pneumocoque. L'infection a donc été générale et il est impossible de déterminer exactement la voie primitivement suivie.

Cet exemple, très commun, trouve son application dans la fièvre typhoïde, où souvent tous les organes et humeurs sont contaminés. Nous l'avons observé avec notre maître, M. Hanot, dans un cas de tuberculose où le foie, l'intestin et la bile contenaient le bacille de Koch.

On voit par ces quatre exemples, qui ne sont pas imaginés, mais tirés de nos observations, qu'il n'est pas toujours aisé de différencier avec certitude les modes de contamination de la bile et que celle-ci reçoit des microbes, tantôt (le plus souvent) de l'intestin seul, tantôt du foie seul, tantôt des deux à la fois, et qu'elle peut en outre être envahie simultanément par des microbes différents venus, les uns du foie, les autres de l'intestin.

L'origine des micro-organismes biliaires étant connue, que deviennent-ils dans la bile? On sait aujourd'hui qu'ils sont susceptibles d'y vivre.

Agissent-ils sur les voies biliaires, sur le foie, sur la bile? La fréquence des microbes dans la bile (57,14 p. 100) nous avait fait supposer que les lésions directement produites par eux devaient être communes et importantes. Nous avons été étonné de trouver les épithéliums et tuniques des voies biliaires si souvent intacts d'un bout à l'autre de leur parcours. Cette remarque ne porte que sur les microbes, qui, à mon sens, remontent le cours de la bile, car j'excepte d'une façon absolue les agents d'infection répandus dans le torrent circulatoire et venus au foie par la voie sanguine. Ceux-ci apportent dans le parenchyme hépatique des désordres profonds. On n'a qu'à lire les examens histologiques de nos observations pour se convaincre que pas un seul des foies examinés n'était absolument normal. Les foies provenant des sujets morts de pneumonie, de fièvre typhoïde, de tuberculose, etc., portent les mêmes lésions, spéciales à chacune de ces maladies, soit que la bile correspondante contienne des microbes, soit qu'elle n'en contienne pas. Dans ces cas, les lésions ne sont pas attribuables aux microbes venus de l'intestin.

Nous ajoutons immédiatement que cette constatation ne porte aucune atteinte à la théorie des infections biliaires d'ori-

gine intestinale directe, car, nous le répétons, nos observations, à part deux ou trois exceptions, ont trait précisément à des affections non compliquées cliniquement d'infection biliaire. Elles montrent au contraire la réalité de cette théorie, puisqu'elles prouvent l'existence des microbes dans la bile beaucoup plus fréquente encore qu'on ne le supposait, la facilité avec laquelle ils peuvent passer de l'intestin dans le canal cholédoque et la vésicule et la possibilité d'un état de microbisme réel, mais masqué, rendu latent par le défaut de liaisons appréciables. Dans le cas spécial d'infections biliaires, les lésions organiques sont au contraire très étendues : les microbes produisent des cholecystites catarrhales ou suppuratives, des abcès souvent multiples ; mais y insister serait sortir du cadre de notre travail et refaire inutilement à cette heure une étude que certains de nos maîtres et de nos amis ont fort bien menée.

Dans les limites de nos recherches, nous avons vu que l'influence du microbisme latent biliaire se portait principalement sur la bile. Et c'est par là que nous avons été amené à adopter la théorie pathogénique de la lithiase biliaire exposée plus haut. La présence des microbes dans la bile détermine des modifications dans la constitution de cette humeur. Ces modifications, que nous regrettons, faute de compétence, de n'avoir pu étudier chimiquement, sont néanmoins très apparentes physiquement. La teinte de la bile s'éloigne de la coloration jaune orangé normale, quand elle contient des microbes : elle devient brune ou au contraire très pâle. Elle se charge souvent aussi de tons verts et devient même tout à fait verte. Je ne veux point dire que la bile verte soit toujours contaminée, car certains agents purement physiques ont la propriété de verdir le liquide biliaire. Sa consistance augmente ou plutôt le liquide n'est plus homogène ; il est composé de parties, les unes plus fluides, les autres plus épaisses. Sa limpidité est troublée. Nous remarquerons encore que dans des biles qui ont présenté des réactions spectrales différentes de l'extinction due aux pigments normaux, nous avons presque constamment trouvé des microbes. Les modifications qui amènent dans la bile l'apparition de ces substances sont-elles

causées par les microbes? Nous ne savons encore rien sur ce point.

La bile, sous l'influence des microbes, peut donc se trouver modifiée, sans que ces micro-organismes aient pour cela besoin de léser vivement les conduits qu'elle parcourt et le parenchyme qui la sécrète. Ces altérations déterminent la précipitation des matériaux qu'elle renferme, la formation des concrétions, de calculs, et la lithiase biliaire est établie.

OBSERVATIONS[1]

Série A.

BILES MONO-MICROBIENNES.

Observation I. — Rétrécissement mitral. — Asystolie hépatique. — Foie cardiaque.

Bactériologie : Bile (25 min). — Staphylococcus albus.

Obs. II. — Cirrhose atrophique. — Phlegmon du pied. — Ictère devenu grave. — Sclérose hépatique très accusée.

Bactériologie : Bile (24 heures). — Staphylococcus albus.

Obs. III. — Tuberculose pulmonaire. — Foie gras, non cirrheux.

Bactériologie : Bile (45 minutes). — Staphylococcus albus.

Obs. IV. — Albuminurie. — Œdème aigu du poumon. — Dilatation des veines sus-hépatiques. — Foie légèrement gras.

Bactériologie : Bile (42 heures). — Staphylococcus albus.

Obs. V. — Tuberculose pulmonaire. — Dégénérescence amyloïde du foie et des reins. — Tuberculose hépatique.

Bactériologie : Bile (9 h. 30). — Staphylocoque non liquéfiant à gros grains.

Obs. VI. — Fièvre typhoïde. — Abcès de l'oreille. — Pneumonie lobaire. — Nodules infectieux.

Bactériologie : Bile (20 heures). — Bacille typhique (ou B. coli communis).

Obs. VII. — Cachexie morphinique. — (Pas d'autopsie.)

Bactériologie : Bile (13 heures). — Grand bacille indéterminé.

1. Ces observations, dont nous ne signalons ici que les points essentiels, seront publiées avec les détails cliniques, nécropsiques, histologiques et bactériologiques, dans un travail qui doit paraître prochainement.

Série B.

BILES POLYMICROBIENNES

Obs. VIII. — Tuberculose pulmonaire. — Pas de tuberculose hépatique. — Nodules infectieux.

Bactériologie : Bile (3 heures). — B. coli communis et staphylococcus albus.

Obs. IX. — Pneumonie double. — Congestion hépatique. — Pneumocoques et staphylocoques sur les coupes.

Bactériologie : Bile (5 heures). — Staphylococcus albus et staphylococcus citreus.

Obs. X. — Tuberculose pulmonaire, laryngée, intestinale. — Hépatite graisseuse. — Staphylocoque sur les coupes.

Bactériologie : Bile (8 h. 40). — Staphylococcus aureus et B. coli communis.

Obs. XI. — Carcinome stomacal. — Cirrhose hépatique.

Bactériologie : Bile (5 heures). — Bactérie droite et streptocoque.

Obs. XII. — Cancer épiploïque. — Tumeur biliaire par oblitération calculeuse. — Rétention biliaire. — Sclérose vésiculaire.

Bactériologie : Bile (19 h. 30). — Staphylococcus albus et bactérie longue, spiralée, formant des chapelets.

Obs. XIII. — Tuberculose pulmonaire. — Nodules leucocytaires.

Bactériologie : Bile (24 heures). — Staphylococcus albus et B. coli communis.

Obs. XIV. — Enfant mort d'athrepsie. — (Pas d'autopsie.)

Bactériologie : Bile (10 heures). — B. coli communis, staphylococcus albus et staphylocoque liquéfiant. — En outre, sur les préparations de bile brute corps analogues au Paramœcium coli.

Obs. XV. — Hémorrhagie cérébrale. — (Pas d'examen du foie.)

Bactériologie : Bile (14 heures). — Bac. coli communis, staphylococcus albus et staphylocoques divers.

Obs. XVI. — Pneumonie massive. — Hépatite graisseuse faiblement accusée. — Pneumocoques sur les coupes.

Bactériologie : Bile (13 heures). — Staphylococcus aureus, B. coli, pneumocoque Talamon-Fränkel et un saprophyte à forme staphylococcienne.

Obs. XVII. — Tuberculose pulmonaire. — Cirrhose au début. — Hépatite graisseuse.

Bactériologie : Bile (40 min.). — Bacillus coli communis et saprophytes divers.

Obs. XVIII. — Mégalosplénie leucocythémique. — Cirrhose au début. — Nodules infectieux.

Bactériologie : Bile (1 h. 15). — Staphylococcus albus, staphylococcus aureus et bactéries sporulées.

Obs. XIX. — Diabète sucré. — Tuberculose pulmonaire. — Hépatite graisseuse. — B. coli communis, sur les coupes (foie et pancréas).

Bactériologie : Bile (45 min.). — Staphylococcus albus, staphylococcus citreus et B. coli communis.

Obs. XX. — Insuffisance mitrale. — Œdème pulmonaire. — Asystolie hépatique. — Foie cardiaque. — Sclérose vésiculaire. — Lithiase biliaire.

Bactériologie : Pas de bile, mais mucus cholécystique (40 min.). — Mucus contenant B. coli, staphylococcus albus, un staphylocoque non liquéfiant et une bactérie du type megaterium.

Obs. XXI. — Fièvre intermittente biliaire. — Obstruction lithiasique et angiocholite suppurée. — Cholecystectomie. — Péritonite suppurée. — Abcès du foie.

Bactériologie : (45 min.) — Pus péritonéal et hépatique contenant du bacillus coli communis et staphylococcus albus.

Obs. XXII. — Coma. — Intoxication phosphorée probable. — Dégénérescence graisseuse aiguë et totale du foie.

Bactériologie : Bile (3 heures). — Bac. coli communis et microcoques.

Obs. XXIII. — Granulie. — Tuberculose hépatique.

Bactériologie : Bile (10 heures). — Cultures négatives, mais sur les préparations on voit nettement des diplocoques encapsulés (non lancéolés), et des bacilles morphologiquement analogues au B. coli.

Obs. XXIV. — Tuberculose pulmonaire. — Foie gras et pigmentaire.

Bactériologie : Bile (35 min.). — Cultures négatives. — Bacille de Koch dans les préparations.

Série C.

BILES RESTÉES STÉRILES

Obs. XXV. — Tuberculose pulmonaire. — Pyopneumothorax. — Foie gras. — Pas de tubercules.

Bactériologie : Bile (3 heures). — Cultures négatives.

Obs. XXVI. — Sarcome généralisé. — Nodules cancéreux hépatiques. — Léger degré de cirrhose.

Bactériologie : Bile (1 heure). — Cultures négatives.

Obs. XXVII. — Tuberculose pulmonaire. — Tubercules du foie. — Bacilles de Koch.

Bactériologie : Bile (30 min). — Cultures négatives.

Obs. XXVIII. — Fièvre typhoïde. — Nodules infectieux.

Bactériologie : Bile (8 heures). — Cultures négatives.

Obs. XXIX. — Cancer de la tête du pancréas. — Obstruction complète du cholédoque. — Dilatation vésiculaire. — Rétention biliaire. — Sclérose diffuse.

Bactériologie : Bile (6 heures). — Cultures négatives.

Obs. XXX. — Asystolie cardiaque et sclérose rénale. — Foie cardiaque, apoplectique.

Bactériologie : Bile (50 min.). — Cultures négatives.

Obs. XXXI. — Tuberculose pulmonaire. — Sclérose hépatique biveineuse. — Hépatite graisseuse. — Pas de tubercules.

Bactériologie : Bile (1 heure). — Une culture douteuse, considérée comme négative.

Obs. XXXII. — Néphrite scléreuse. — Congestion hépatique. — Surcharge pigmentaire.

Bactériologie : Bile (30 min.). — Cultures négatives.

Obs. XXXIII. — Tuberculose pulmonaire. — Mort par hémoptysie. — Simple surcharge pigmentaire.

Bactériologie : Bile (4 h. 15). — Cultures négatives.

Obs. XXXIV. — Artério-sclérose. — Mort subite. — (Pas d'autopsie.)

Bactériologie : Bile (15 h. 30). — Cultures négatives.

Obs. XXXV. — Tuberculose pulmonaire. — Lésions asphyxiques. — Surcharge graisseuse discrète.

Bactériologie : Bile (38 heures). — Cultures négatives.

Obs. XXXVI. — Insuffisance aortique et mitrale. — Foie cardiaque.

Bactériologie : Bile (13 heures). — Cultures négatives.

Obs. XXXVII. — Insuffisance mitrale. — Sclérose péri et intralobulaire. — Apoplexies.

Bactériologie : Bile (55 min.). — Cultures négatives.

Obs. XXXVIII. — Tuberculose pulmonaire. — Surcharge graisseuse et pigmentaire.

Bactériologie : Bile (35 min). — Cultures négatives.

Obs. XXXIX. — Pleuropneumonie. — Nodules leucocytaires. — Cirrhose périlobulaire.

Bactériologie : Bile (25 min.). — Cultures négatives.

Obs. XL. — Tuberculose pulmonaire et péritonéale. — Tuberculose hépatique confluente.

Bactériologie : Bile (7 heures). — Cultures négatives.

Obs. XLI. — Albuminurie. — Vomissements. — Coma. — A l'autopsie, cancer du cerveau et tumeurs du foie. — Gliome cérébral. — Gommes syphilitiques du foie.

Bactériologie : Bile (25 min.). — Cultures négatives.

Obs. XLII. — Pneumonie massive. — (Pas d'autopsie).

Bactériologie : Bile (1 h. 10). — Cultures négatives.

VI

SUR UNE ESPÈCE PARTICULIÈRE DE MYOCARDITE PARENCHYMATEUSE (NON SCLÉREUSE)

Par MM. **R. LÉPINE** et **MOLARD**

Nous avons observé depuis quelque temps une altération de structure de la fibre musculaire cardiaque qui ne paraît pas avoir jusqu'ici fixé l'attention des anatomo-pathologistes, bien qu'elle ne soit rien moins que rare. Cette lésion peut coexister quelquefois avec un certain degré de myocardite interstitielle; mais elle peut aussi se rencontrer à l'état isolé. Voici, à cet égard, un cas type : nous commencerons par exposer sommairement les renseignements cliniques que nous possédons sur ce cas; puis nous donnerons une description détaillée des lésions histologiques.

X... âgé de 78 ans, entré dans le service de la clinique le 2 mars 1891, a eu toute sa vie une santé délicate; n'a pas fait d'excès alcooliques. Depuis le mois de septembre dernier il a de l'oppression et urine moins abondamment; jamais, dit-il, de palpitation. Depuis quinze jours, sa dyspnée a augmenté et ses pieds ont commencé à enfler.

A son entrée, on constate les signes physiques d'un épanchement à la base du poumon droit. Les battements du cœur sont accélérés : 110 et *très irréguliers*. La pointe bat dans le 5e espace, mais à quatre travers de doigt en dehors du mamelon. A la base, les bruits paraissent assez bien frappés; mais dans la région de la pointe, on entend un souffle systolique qui se perd quand on se rapproche de l'aisselle et qui s'entend jusqu'à l'appendice xyphoïde (souffle tricuspidien); les veines du cou sont très dilatées, sans pouls veineux. Le pouls radial petit, très irrégulier, est incomptable.

L'abdomen est volumineux, mais souple : le foie descend jusqu'à l'ombilic sous l'influence de 2 milligrammes de digitaline de Nativell

et de $0^{gr},70$ de caféine, il y a un peu moins de dyspnée; le cœur est un peu moins irrégulier et bat seulement 100 par minute; mais le point n'est pas revenu en dedans et le souffle n'est pas modifié et la légère amélioration sus-mentionnée ne persiste pas les jours suivants, malgré une nouvelle dose de digitaline et la continuation quotidienne de la caféine. Une dose de strophantine (d'Arnaud), d'un quart de milligramme, est également sans résultat; l'urine continue à être peu abondante et légèrement albumineuse et le malade succombe le 10 mars.

Autopsie. — Cœur hypertrophié (560 grammes), mais surtout dilaté, les deux orifices auriculo-ventriculaires sont élargis, surtout le droit; les reins pèsent 390 grammes; ils sont sains à l'examen histologique; foie, $2^{kil.},200$; rate, 300 grammes; les poumons renferment quelques petits infarctus récents; le bas du poumon droit est affaissé.

EXAMEN HISTOLOGIQUE DU CŒUR

L'examen microscopique a porté sur la base d'un des piliers du ventricule gauche et sur un fragment de la paroi du ventricule droit. Ces pièces, fixées par l'alcool, durcies par les procédés ordinaires, ont été ensuite préparées de la façon suivante : les coupes, colorées par un séjour de vingt-quatre heures dans un bain de carmin aluné, sont ensuite lavées dans l'eau, puis déshydratées par l'alcool à 93°, et enfin traitées par l'essence de girofle et montées dans le baume de Canada.



Fig. 1.

Nous avons fait des coupes, les unes perpendiculaires, les autres parallèles à la direction des fibres cardiaques. Ces coupes diverses ne montrent aucune des lésions ordinaires des myocardites chroniques. Il n'existe pas trace de sclérose : partout le tissu conjonctif a conservé sa disposition normale par rapport aux fibres musculaires. Les vaisseaux ne sont non plus le siège d'aucune lésion, et les fibres musculaires bien colorées, pourvues de beaux noyaux, pouvaient passer pour saines à un examen superficiel. Mais, en les examinant à un fort grossissement, on y découvre certaines particularités extrêmement intéressantes.

Sur des coupes transversales, les fibrilles élémentaires apparaissent avec une grande netteté (fig. 1). Elles ne sont point accolées de façon à se toucher et à ne laisser entre elles aucun espace libre appréciable, mais au contraire parfaitement isolées, et écartées les unes des autres

d'une façon tout à fait anormale, par une substance qui se montre sous forme de lignes ou d'espaces irréguliers notablement moins colorés que les fibrilles qu'ils séparent. L'aspect des fibres cardiaques examinées isolément est du reste des plus variés. Tantôt la coupe a porté au niveau du noyau, et celui-ci se voit au centre de la fibre ou un peu excentriquement; tantôt la coupe ayant porté ou plus haut ou plus bas, le noyau n'est pas visible. Mais, dans tous les cas, les champs de Cohnheim sont d'une netteté extraordinaire, et, fait plus anormal, ils ont perdu leur régularité. L'écartement des fibrilles est loin d'être partout égal. Sur de nombreuses fibres, on voit de larges espaces clairs, ici arrondis, là étoilés, ailleurs dessinant des sinuosités ou d'une irrégularité défiant

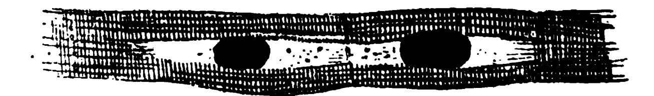


Fig. 2.

toute description, espaces au niveau desquels les fibrilles manquent et qui ne montrent pas de structure. Sur d'autres fibres, les fibrilles sont réunies par petits groupes de quatre ou cinq. Les espaces clairs eux-mêmes occupent tantôt le centre de la fibre, tantôt les points plus rapprochés de la périphérie; fréquemment, il en existe plusieurs pour une seule et même fibre. Enfin, le bord des fibres musculaires, quelle que soit l'étendue des espaces clairs, reste toujours limité par une couronne de fibrilles élémentaires.

Examinons maintenant les coupes longitudinales (voir fig. 2 et 3). Les noyaux sont très bien colorés, et l'on est frappé tout d'abord de leur volume anormal. Un grand nombre sont énormes et arrondis, d'autres un peu moins gros présentent une forme ovoïde ou allongée dans le sens général de la direction

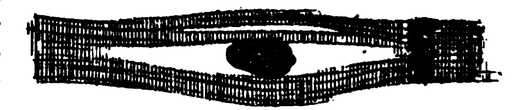


Fig. 3.

des fibres. En somme les noyaux sont volumineux et de forme régulière. Dans certaines portions de fibres correspondant à un segment cellulaire ils sont au nombre de deux assez rapprochés ou plus ou moins écartés l'un de l'autre. Régulièrement, au niveau des noyaux, les fibres présentent un élargissement transversal plus au moins marqué, comme si le noyau, en augmentant de volume, avait dilaté à son niveau toute la fibre. Ce n'est pas tout. Si l'on considère la coloration même des fibres musculaires, on constate qu'elle n'est point uniforme, et que la partie qui entoure le noyau est manifestement plus claire que le reste. L'examen d'autres fibres dans lesquelles la coupe a vraisemblablement passé

par le milieu de leur épaisseur permet de comprendre la raison de ce phénomène. On voit sur ces dernières que le centre de la fibre est occupé par une énorme masse de protoplasma, d'aspect tout à fait analogue aux espaces clairs que nous avons décrits dans les coupes transversales. Cette masse protoplasmique, dont la largeur atteint fréquemment le tiers de celle des fibres musculaires, s'étend à une distance plus ou moins longue dans le sens de la longeur des fibres, au-dessus et au-dessous du noyau, pour se terminer le plus souvent par une extrémité effilée. Lorsqu'il y a deux noyaux, elle occupe tout l'intervalle qui les sépare, et se prolonge encore au delà de ces noyaux.

Du reste, en dehors de ce fuseau protoplasmique, la striation longitudinale et transversale des fibres musculaires est très belle et présente tous ses caractères normaux.

Il n'y a pas d'autre lésion. La segmentation fait ici défaut. Tout au plus, en quelques points rares, peut-on, à un examen attentif, constater comme une ébauche de division de la fibre en segments de Weissmann, sous forme de lignes transversales ou obliques un peu plus colorées que le reste de l'élément et dessinant de vagues traits de séparation.

Le ventricule droit présente les mêmes lésions, un peu moins accusées.

VII

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE L'ATROPHIE MUSCULAIRE
CHEZ LES HÉMIPLÉGIQUES

Par MM. **JOFFROY** et Ch. **ACHARD**

L'atrophie musculaire chez les hémiplégiques est depuis longtemps connue des cliniciens. Todd, Romberg l'avaient observée ; M. Bouchard, en 1864, présenta à la Société de biologie une observation d'hémiplégie avec atrophie musculaire, dans laquelle il constata une lésion corticale des circonvolutions motrices et l'altération hypertrophique des nerfs, signalée par Leubuscher, puis par MM. Charcot et Cornil, dans les membres paralysés. C'est M. Charcot qui observa pour la première fois dans les cas de ce genre une lésion des cornes antérieures de la moelle. Chez une femme atteinte d'hémiplégie gauche avec contracture et atrophie des membres paralysés, outre le foyer cérébral et la sclérose descendante, il existait dans la corne antérieure gauche de la moelle une atrophie des grandes cellules, sur plusieurs points des renflements cervical et lombaire. A la suite de ce premier fait, plusieurs autres furent observés ; M. Brissaud les rassembla dans un travail publié en 1879 : tous confirmaient l'existence de lésions des cornes antérieures dans l'amyotrophie des hémiplégiques[1].

1. J.-M. Charcot, *Leç. sur les maladies du système nerveux*, t. I, p. 62, en note ; t. II, p. 269. *Leç. sur les localisations dans les mal. du cerveau et de la moelle épinière*, p. 164 et 240. — Hallopeau, Étude sur les myélites chroniques diffuses, *Arch. gén. de médecine*, 1872, p. 74. — Carrieu, Thèse de Montpel-

Il faut arriver jusqu'en 1886 pour voir se produire une exception à cette règle. A cette époque M. Babinski[1] observa des cas d'hémiplégie accompagnée d'atrophie musculaire, dans lesquels il ne put déceler aucune altération des cornes spinales, ni des nerfs périphériques. Puis Quincke[2] fit des constatations analogues et, depuis lors, plusieurs auteurs[3] ont également rapporté des observations du même ordre. Enfin, en 1889, M. Déjerine[4] communiqua à la Société de biologie quatre observations d'hémiplégie avec atrophie, dans lesquelles il avait trouvé des névrites périphériques sur les nerfs moteurs des membres atrophiés ; les racines antérieures et les cornes correspondantes étaient intactes. S'appuyant sur le résultat de ses recherches, cet auteur admit que l'amyotrophie des hémiplégiques est produite, en règle générale, par la névrite périphérique, la lésion des cornes antérieures étant très exceptionnelle.

Si l'on envisage seulement les faits observés, sans tenir compte des interprétations, on voit qu'ils peuvent être rangés sous trois chefs : 1° lésions des cornes antérieures de la moelle (Charcot, Hallopeau, Leyden, Pitres, Pierret, Brissaud) ; 2° lésions exclusivement limitées aux nerfs périphériques (Déjerine) ; 3° absence de toute lésion visible des cornes antérieures et des nerfs (Babinski, Quincke, Eisenlohr, Borgherini, Rott et Mouratoff, Darkschewitsch). Ces trois groupes

lier, 1876. — PITRES. Note sur un cas d'atrophie musculaire consécutive à une sclérose latérale secondaire de la moelle épinière : *Arch. de physiologie*, 1876, p. 657. — E. BRISSAUD, De l'atrophie musculaire dans l'hémiplégie. *Revue mensuelle de méd. et de chir.*, 1879, p. 616. — LEYDEN, *Traité clin. des maladies de la moelle épinière*, p. 581.

1. BABINSKI, Atrophie musculaire d'origine cérébrale avec intégrité des cornes antérieures de la moelle et des nerfs moteurs : *C. r. de la Soc. de biologie*, 20 févr. 1886, p. 77. — *Arch. de neurologie*, 1886.

2. QUINCKE, *Ueber Muskelatrophie bei Gehirnerkrankungen : Deutsches Archiv f. klin. Medicin*, Bd 42, 1888.

3. C. EISENLOHR, *Muskelatrophie und elektrische Erregbarkeits-Veränderungen bei Hirnherden : Neurolog. Centralbl.*, 1890, p. 1. — BORGHERINI, *Ueber einen Fall frühzeitiger Muskelatrophie cerebralen Ursprungs : Neurolog. Centralbl.*, 1890, p. 545. — V. K. ROTT et V. A. MOURATOFF, *Contrib. à l'étude de la pathologie des hémisphères cérébraux*. Moscou, 1890 (d'après l'analyse des *Arch. de neurologie*, vol. XXI, 1891, p. 296). — L. DARKSCHEWITSCH, *Ein Fall von frühzeitiger Muskelatrophie bei einem Hemiplegiker : Neurolog. Centralbl.*, 1891, p. 622.

4. DÉJERINE, De la névrite périphérique dans l'atrophie musculaire des hémiplégiques. *C. r. de la Soc. de biologie*, 27 juill. 1889, p. 523.

de faits comportent-ils chacun une pathogénie différente, ou bien èst-il possible de les relier entre eux au moyen d'une interprétation commune qui permette de les considérer comme les trois termes d'une même série? C'est ce que nous aurons à examiner lorsque nous aurons rapporté les deux observations suivantes qui se rangent l'une et l'autre parmi les faits du premier groupe.

Observation I. — *Attaque apoplectique. — Hémiplégie gauche avec contracture. — Atrophie musculaire du membre supérieur. — Lésions légères des grandes cellules dans la corne antérieure gauche au niveau du renflement cervical de la moelle.* L'étude anatomique de ce cas a été faite par M. Klippel, interne du service.

Joséphine Goup..., couturière, âgée de 66 ans, entrée le 27 octobre 1886 à l'infirmerie de la Salpêtrière, salle Barth, n° 25, dans le service de M. Joffroy.

En 1884, à l'âge de 62 ans, cette femme eut une attaque apoplectique, avec perte incomplète de connaissance; elle est, depuis cette époque, paralysée du côté gauche. Deux mois après l'attaque sont survenues des douleurs dans les membres paralysés, puis la contracture est apparue.

En 1886, on constate que la face est contracturée du côté gauche; la langue est intacte et il n'y a pas de trouble de la parole. Au membre supérieur gauche, les mouvements de l'épaule et du coude sont très limités; les doigts ne peuvent être complètement redressés. Ce membre est le siège d'une atrophie manifeste et les masses musculaires de l'avant-bras sont très diminuées de volume. Le tendon du long supinateur fait saillie comme une corde tendue. L'éminence thénar est très atrophiée et le pouce ne possède qu'un mouvement de flexion très peu prononcé. Le membre inférieur gauche est rigide, la flexion du pied est impossible; les tentatives de flexion provoquent de la trépidation épileptoïde. La malade ne peut marcher depuis son attaque. Il n'y a pas d'atrophie dans ce membre inférieur.

La sensibilité cutanée est normale. Mais le sens musculaire est aboli et la malade ne peut retrouver sa main gauche lorsque ses yeux sont fermés.

La mémoire est souvent en défaut. La malade gâte. Athérome généralisé. Bronchite chronique.

Mort le 26 novembre 1886.

Autopsie et examen histologique. — Pleurésie chronique de la base

droite. Quelques plaques jaunâtres sur les valvules du cœur. Congestion du foie, rate dure et volumineuse.

Encéphale : Peu d'athérome cérébral. Pas de lésion des méninges ni de l'écorce.

Dans l'hémisphère gauche, le noyau lenticulaire contient à sa partie moyenne deux lacunes ayant les dimensions d'un pois.

L'hémisphère droit, sur la coupe de Flechsig, présente, dans le segment interne du noyau lenticulaire, un foyer ancien d'apparence cicatricielle. Il existe, en outre, au centre de la couche optique, un foyer ocreux, allongé, ayant un centimètre et demi de longueur et 3 millimètres de largeur. Le centre est creusé d'une cavité ; le reste du foyer offre l'aspect d'une cicatrice ; le tissu à ce niveau est dur et sclérosé.

On remarque en outre, dans chaque hémisphère, un certain nombre de lacunes creusées dans la substance blanche.

La moelle présente à l'œil nu une tache de dégénérescence dans le faisceau pyramidal du côté gauche. L'examen histologique montre une sclérose très prononcée du faisceau pyramidal direct et croisé. Il y a en outre, dans le cordon latéral droit, un peu d'épaississement scléreux des travées névrogliques, mais cette sclérose est plus diffuse et bien moins marquée que du côté gauche.

Dans le renflement cervical, la corne antérieure gauche est plus petite que celle du côté droit ; la différence de volume est assez marquée et se retrouve sur toutes les coupes. On reconnaît aussi, par la comparaison des différentes coupes, que le nombre des grandes cellules est moins considérable à gauche qu'à droite. Enfin dans la corne gauche on découvre, sur un certain nombre de coupes, quelques cellules claires, hyalines, sans prolongements ; d'autres, en petit nombre, sont rétractées, de petit volume, et également sans prolongements.

Le nerf médian du côté gauche présente sur les coupes transversales un certain degré de sclérose péri-fasciculaire et aussi intra-fasciculaire ; on y remarque aussi des tubes grêles en plus grand nombre que du côté opposé. Les préparations faites par dissociation montrent quelques tubes atteints de dégénération wallérienne.

Dans le nerf cubital gauche, il y a aussi un peu d'épaississement du tissu conjonctif intra-fasciculaire et des tubes grêles en abondance.

Les muscles du membre supérieur gauche, examinés à l'œil nu, sont très amaigris et présentent une coloration moins rouge que du côté droit. La différence est surtout marquée pour les muscles de l'éminence thénar. Du côté gauche les muscles court abducteur du pouce et court fléchisseur, en particulier, ne présentent qu'une teinte blanc rosé.

L'examen histologique du fléchisseur superficiel des doigts, du côté gauche, montre des faisceaux dégénérés avec des noyaux très multipliés ; il y a aussi des faisceaux très grêles en grand nombre. Sur la section des rameaux nerveux intra-musculaires, on reconnaît la présence d'un certain nombre de tubes à myéline.

Dans le court abducteur du pouce, les lésions sont très prononcées. On y trouve une très grande quantité de faisceaux extrêmement grêles, ayant conservé parfaitement leur striation. De plus, il y a de nombreux faisceaux dégénérés avec des noyaux multipliés, disposés en série. Le tissu conjonctif est hyperplasié d'une façon assez prononcée; il est riche en noyaux.

Dans cette observation, la lésion des cellules motrices de la moelle est peu prononcée, et il a fallu pour la découvrir une recherche attentive. Pour cette raison, ce cas isolé ne pouvait paraître bien probant, surtout après les résultats négatifs qui ont été fournis par l'examen des cornes antérieures, dans les observations publiées depuis quelques années. C'est pourquoi la publication de ce fait a été différée jusqu'à ce que nous fussions en mesure d'y ajouter une nouvelle observation du même genre, mais plus démonstrative.

Obs. II. — *Attaque apoplectique. — Hémiplégie gauche. — Athétose du membre inférieur. — Contracture, déformation et atrophie musculaire très prononcées au membre supérieur. — Atrophie des cellules dans la corne antérieure gauche du renflement cervical de la moelle.*

Tr..., Rose, domestique, entrée le 23 décembre 1863 à la Salpêtrière, morte à l'âge de 71 ans, le 30 janvier 1891, dans le service de M. Joffroy.

Rien à signaler dans les antécédents héréditaires. Migraines fréquentes. A l'âge de 44 ans, troubles menstruels, à la suite de grandes fatigues. Quelque temps après, attaque apoplectique avec chute et perte de connaissance pendant une demi-heure environ. Lorsque la malade revint à elle, elle était paralysée de tout le côté gauche. La paralysie faciale s'améliora promptement, mais la paralysie des membres subsista. Vers le cinquième ou sixième mois après l'attaque, la contracture apparut, puis la déformation et l'atrophie qui se développèrent d'une façon lente et progressive, au membre supérieur. La déformation était complète six ans après l'attaque. Mais l'atrophie du membre a fait encore des progrès depuis cette époque. Quant à la paralysie du membre inférieur, elle s'améliora après l'attaque et, au bout d'un an, la malade put de nouveau marcher.

État de la malade le 1er avril 1887. L'intelligence ne paraît pas diminuée; la malade prétend seulement que sa mémoire a un peu faibli. Elle continue à lire aussi facilement que par le passé; elle n'a jamais su écrire.

A la face, on remarque que les traits sont un peu moins accentués dans les mouvements du côté droit que du côté gauche. La langue est légèrement déviée vers la gauche; son bord gauche est moins épais que son bord droit. Elle ne présente pas de tremblement fibrillaire.

Le membre supérieur gauche est inerte; dans l'attitude habituelle, le bras est allongé le long du thorax, l'avant-bras fléchi à angle droit sur le bras et appliqué sur la partie antérieure de la poitrine. La main est fléchie presque à angle droit sur l'avant-bras. Aux doigts les premières phalanges sont étendues d'une façon exagérée sur le métacarpe; les deuxièmes phalanges sont fléchies sur les premières; quant aux dernières, elles continuent la direction des secondes. Le pouce est dans une attitude à peu près normale, si ce n'est que le premier métacarpien est rejeté un peu en arrière. Sur la convexité dorsale qui résulte de la flexion de la main sur l'avant-bras, on constate que le métacarpe est subluxé sur le carpe dont les os font saillie sous la peau. Il y a aussi subluxation des premières phalanges sur les métacarpiens (fig. 1).



Fig. 1. — Main atrophiée de Tr.

Les mouvements volontaires sont abolis d'une façon à peu près complète. Il subsiste seulement un léger mouvement d'abduction du pouce et l'avant-bras peut très légèrement exagérer sa flexion sur le bras. Si l'on cherche à communiquer des mouvements à ce membre supérieur, on constate que l'épaule ne permet qu'une légère abduction du bras, ainsi qu'un faible déplacement en avant et en arrière. Ces mouvements, dès qu'ils sont portés un peu loin, provoquent une douleur notable. Au coude la raideur est aussi très prononcée: on peut cependant amener progressivement l'avant-bras jusqu'à une position assez rapprochée de l'extension complète; on sent, pendant ce mouvement, le tendon du biceps faire saillie dans le pli du coude. Dès que l'on cesse de maintenir l'avant-bras dans l'extension, il revient à sa position fléchie. Les articulations du poignet et des doigts ne permettent que des mouvements très faibles.

Outre les douleurs produites par les mouvements communiqués, la malade ressent spontanément des douleurs assez vives dans l'épaule et le poignet. Il n'y a pas de trépidation épileptoïde. La percussion des tendons extenseurs ne produit pas de réflexe; celle des tendons fléchisseurs n'en produit qu'un très faible.

Les masses musculaires sont considérablement diminuées de volume. Le deltoïde atrophié laisse voir la tête humérale qui fait saillie sous la peau. Au bras le biceps offre seul une certaine résistance au palper. Les os semblent aussi atrophiés, ainsi que cela résulte des mensurations faites aux points où ils ne sont point recouverts par les muscles.

Dimensions comparées des membres supérieurs droit (sain) et gauche (atrophié) :

Circonférence.	Centimètres.		Centimètres.	
Tiers moyen du bras.	22,5	Côté droit	18,5	Côté gauche
Tiers supérieur de l'avant-bras.	20	—	17	—
Tiers moyen de l'avant-bras . .	17	—	14	—
Tiers inférieur de l'avant-bras..	14	—	12,5	
Carpe	16,5	—	16	—
Tête des métacarpiens.	17,5	—	15	—

Le membre supérieur gauche est le siège d'un refroidissement notable, par rapport à la température du côté opposé. La sensibilité est normale dans tous ses modes; cependant le sens musculaire est un peu diminué et la malade ne retrouve sa main gauche qu'après quelques hésitations.

La malade étant au lit, le membre inférieur gauche ne présente pas de déformation. Les mouvements volontaires s'exécutent d'une façon à peu près normale. Le réflexe rotulien est plus brusque et un peu plus fort que du côté opposé; on produit la trépidation épileptoïde par le redressement du pied.

Lorsque l'on considère pendant quelque temps le membre au repos, on remarque que le pied exécute des mouvements involontaires. Les orteils se fléchissent sur le pied; le pied lui-même, lentement et sans secousses, se place dans l'attitude du varus équin; puis, après quelques instants, il reprend lentement sa position normale. Au bout d'un temps variable, une nouvelle oscillation semblable se reproduit. En même temps que ces mouvements athétosiques du pied, il s'en produit de semblables, mais moins accentués, dans tous les segments du membre inférieur gauche; ils consistent en flexion, rotation, extension. Lorsqu'ils se font avec une certaine intensité, ils amènent des contractions douloureuses, des crampes, soit dans le mollet, soit dans la cuisse.

Il y a aussi dans ce membre des douleurs spontanées. La sensibilité cutanée est conservée dans tous ses modes; il en est de même du sens musculaire.

Il n'y a point d'atrophie, et les mensurations comparées donnent les mêmes résultats pour le membre inférieur gauche et pour le membre opposé qui est tout à fait normal.

La malade peut très bien marcher sans canne. Pendant la marche, le pied gauche est assez fortement porté en dedans, et, comme la jambe et surtout le pied conservent de la raideur, la malade, pour éviter que son pied accroche, s'incline du côté droit. La pointe du pied gauche ne

traîne pas sur le sol ; cependant la semelle gauche est un peu plus usée à la pointe.

Les organes des sens présentent quelques troubles. L'ouïe est un peu affaiblie du côté droit. L'œil droit est aussi plus faible que le gauche. Le goût est un peu diminué sur la moitié gauche de la langue. L'odorat est intact.

Pas de trouble notable des autres appareils.

Avril 1888. — La malade est sujette à des étourdissements avec perte de connaissance. L'examen de l'urine montre qu'elle renferme de l'albumine. Cette albuminurie diminue par le régime lacté, mais sans disparaître entièrement.

Mai 1890. — L'albumine existe en quantité notable. Bronchite assez intense.

La malade meurt le 30 janvier 1891.

Autopsie le 1er février. — Reins petits, granuleux, sclérosés, renfermant quelques petits kystes ; la substance corticale est atrophiée. Cœur hypertrophié. L'origine de l'aorte présente quelques plaques d'athérome. Poumons œdématiés ; noyaux de broncho-pneumonie à la base droite.

Encéphale : les artères de la base sont athéromateuses et le tronc de la vertébrale gauche est très dilaté. La dure-mère présente des plaques calcaires dont le siège correspond exactement à la partie supérieure de la frontale ascendante de l'hémisphère gauche et qui pouvaient comprimer légèrement cette circonvolution.

L'hémisphère gauche présente, sur la coupe de Flechsig, un foyer ocreux relativement récent, disposé sous forme de fente au niveau de l'avant-mur, à la partie postérieure, de manière à n'intéresser que la queue du noyau caudé.

Dans l'hémisphère droit, sur une coupe un peu supérieure à la coupe de Flechsig, on trouve une vaste cavité, produite par un foyer ancien, et disposée sous la forme d'une grande fente qui sépare les noyaux striés des premières digitations de l'insula et se prolonge dans l'épaisseur du lobe frontal. La lésion a détruit la moitié supérieure du noyau lenticulaire. Le pédoncule cérébral droit est le siège d'une atrophie très prononcée et présente une tache de dégénération grise, transparente, dans le faisceau pyramidal.

Examen histologique. — La moelle présente une sclérose très apparente du faisceau pyramidal du côté gauche. A droite il y a aussi un peu de sclérose du même faisceau, mais cette sclérose est bien moins intense et moins étendue.

A la partie supérieure de la région cervicale, on ne remarque aucune différence dans l'état des cornes antérieures droite et gauche qui ont un aspect tout à fait normal. Mais au niveau de l'origine de la 6e paire cervicale, on constate que la corne antérieure gauche est notablement moins riche en grandes cellules ; la différence est surtout marquée à ce

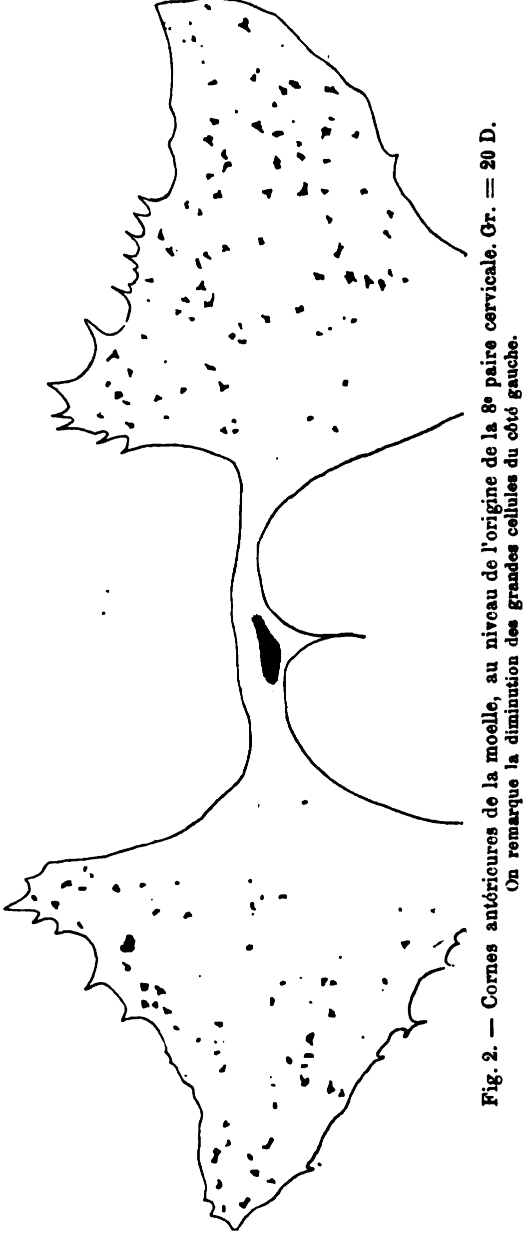


Fig. 2. — Cornes antérieures de la moelle, au niveau de l'origine de la 8e paire cervicale. Gr. = 20 D. On remarque la diminution des grandes cellules du côté gauche.

niveau pour le groupe antéro-interne. On y trouve en outre des cellules nerveuses de petit volume, sans prolongements, et comme ratatinées.

Au niveau de l'origine de la 8e paire, la corne antérieure gauche présente aussi une diminution des grandes cellules; cette atrophie cellulaire est disséminée dans toute la corne et non plus localisée à l'un des principaux groupes (fig. 2).

Dans toute l'étendue de la région qui est le siège de l'atrophie cellulaire, on n'observe aucune trace de prolifération névroglique dans la corne antérieure gauche. Il n'y a pas non plus de travées scléreuses unissant la substance grise au faisceau pyramidal dégénéré; partout la sclérose du faisceau pyramidal est limitée par une bandelette de substance blanche intacte.

Pas d'altération de la substance grise dans les régions dorsale et lombaire.

Les racines antérieures de la moelle, examinées sur des coupes transversales et par dissociation, ne présentent pas d'altération apparente, même dans la zone correspondant à l'atrophie cellulaire.

Le nerf circonflexe du côté gauche offre un aspect sensiblement normal; on note seulement un peu d'épaississement de la gaine lamelleuse et des travées péri-fasciculaires.

Dans le muscle deltoïde correspondant, on trouve des faisceaux primitifs en voie de dégénération et présentant des noyaux accumulés. Le tissu conjonctif interstitiel est le siège d'une sclérose légère et contient des vésicules adipeuses en abondance; les petits vaisseaux sont notablement épaissis.

Le nerf médian gauche, examiné au poignet, présente quelques tubes en voie de dégénération wallérienne; mais la grande majorité des tubes offre l'aspect normal.

Les muscles de l'éminence thénar sont le siège d'une atrophie très prononcée ; ils contiennent un grand nombre de faisceaux primitifs très réduits, d'autres assez volumineux, mais en voie de fragmentation; il

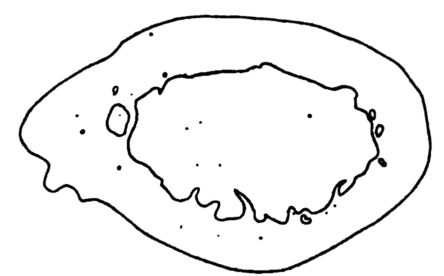


Fig. 3. — Coupo transversale du cubitus droit non atrophié. Gr. = 4 D.

Fig. 4. — Coupe transversale du cubitus gauche atrophié. Gr. = 4 D.

s'y trouve des accumulations de noyaux avec ou sans vestige de substance musculaire ; le tissu interstitiel est sclérosé et l'on y reconnaît un certain nombre de faisceaux neuro-musculaires. Sur les préparations faites par dissociation, on trouve une grande quantité de faisceaux dont la substance musculaire est en voie de fragmentation avancée et qui contiennent des noyaux accumulés en série. Sur les nerfs intra-musculaires on reconnaît des tubes à myéline dont l'aspect est normal.

Dans le nerf cubital, on trouve quelques groupes de tubes à myéline de petites dimensions. Sur les préparations faites par dissociation, on découvre un petit nombre de tubes dégénérés. Mais la plupart sont tout à fait normaux.

Dans le premier interosseux dorsal, les faisceaux atrophiés sont peu nombreux, Il y a quelques faisceaux neuro-musculaires. Les artérioles sont épaissies.

Les os du membre supérieur gauche sont le siège d'une atrophie manifeste. Le tissu compact est très aminci : sur la diaphyse du cubitus, son épaisseur est réduite de moitié environ, par rapport à celle du côté opposé. Cette diminution résulte de l'extension qu'a prise le tissu spongieux, par suite de la transformation des canaux de Havers en larges aréoles dans les couches profondes du tissu compact (fig. 4).

Dans l'observation que l'on vient de lire, la lésion de la corne antérieure consiste dans l'atrophie d'un nombre important de cellules nerveuses. Cette lésion se trouve avec régularité du côté où siège l'altération des muscles et au niveau du segment médullaire qui contient leurs centres trophiques. Aussi ne nous paraît-il point douteux qu'il existe un rapport entre la lésion périphérique et celle du centre spinal. Enfin, à l'atrophie des muscles se joint, dans ce dernier cas, celle des os. C'est là d'ailleurs, dans l'hémiplégie commune, une particularité fréquente, qui a été signalée par M. Bouchard[1] et dont M. Debove[2] a montré le caractère général. Cette altération osseuse mérite d'être prise en considération, car elle nous paraît témoigner du trouble qui survient dans les fonctions trophiques de la moelle, alors même qu'il s'agit d'une hémiplégie simple, sans complication d'atrophie musculaire.

En somme, ces deux observations appartiennent sans nul doute au groupe des cas dans lesquels existent des altérations des cellules spinales ; toutefois, la première nous montre qu'il y a, entre ce groupe de faits et les autres, des cas de transition dont une théorie générale devra tenir compte. Examinons maintenant les interprétations qu'on peut donner de ces différentes catégories de faits.

La théorie des névrites périphériques n'est évidemment applicable qu'aux faits dans lesquels les rameaux nerveux sont seuls frappés, alors que les cornes antérieures de la moelle sont intactes. Mais alors même qu'on limite cette théorie à certains cas, on éprouve quelque difficulté pour apprécier exactement sa valeur. En effet, les altérations des nerfs périphériques sont devenues chose tellement fréquente, elles s'observent dans des cas si dissemblables cliniquement, qu'on doit hésiter de prime abord à conclure qu'elles soient la cause véritable et exclusive des manifestations symptomatiques dont on les a rendues responsables. D'ailleurs, lorsque ces altérations périphériques se produisent chez des sujets dont la moelle est le siège de lésions étendues, il est permis

1. Bouchard, *C. r. de la Soc. de biologie*, 1864, p. 9.

2. Debove, Des altérations du tissu osseux chez les hémiplégiques. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 14 oct. 1881, p. 251.

de soupçonner que les conditions défectueuses dans lesquelles s'exercent les fonctions des centres nerveux, alors même qu'il n'existe pas une lésion matérielle des grandes cellules motrices, ne sont pas étrangères au développement de ces névrites. C'est l'interprétation que nous avons admise et exposée plusieurs fois pour expliquer les névrites périphériques qui s'observent si communément à une période avancée des diverses lésions médullaires. Pour les faits qui nous occupent actuellement, cette réserve est d'autant plus de mise que l'atrophie se montre seulement sur les membres atteints de paralysie et de contracture, phénomènes qui sont d'une façon manifeste sous la dépendance des lésions centrales.

Suivant une autre interprétation, proposée par Quincke, l'écorce cérébrale renferme des centres trophiques pour les muscles et c'est la lésion encéphalique qui produit directement l'amyotrophie. Il est bien difficile de concilier l'existence de ces centres hypothétiques avec les résultats négatifs que fournissent nombre de faits de lésions corticales.

Récemment Rott et Mouratoff, ayant observé l'absence de lésions des nerfs et des cornes spinales, ont rattaché l'atrophie musculaire à des troubles circulatoires, consistant dans l'ischémie des muscles paralysés et résultant d'une altération des centres vaso-moteurs encéphaliques auxquels ils attribuent, avec Landois et Eulenburg, le même siège qu'aux centres cortico-moteurs. Cette ischémie musculaire serait due soit à un spasme primitif des vaso-constricteurs, soit à un spasme consécutif à la paralysie des vaso-dilatateurs. On peut objecter à cette théorie un peu compliquée l'absence d'atrophie musculaire dans un grand nombre de cas de lésions irritatives ou destructives des centres psycho-moteurs. De plus, les recherches sphygmographiques, faites par Préobrajenski[1] sur l'artère radiale des hémiplégiques, et qui ont montré des phénomènes d'hypertonie et de dilatation des vaisseaux dans le membre paralysé, ne sont point faites pour éclaircir les obscurités de cette interprétation.

Quant à la théorie la plus ancienne, celle qui a été propo-

1. IVe Congrès des médecins russes, Moscou, janv. 1891 (d'après l'analyse des *Arch. de neurologie*, vol. XXI, 1891, p. 462).

sée par M. Charcot pour expliquer les premiers faits observés, elle rattache l'amyotrophie à l'altération des cornes antérieures de la moelle et fait dépendre cette altération cellulaire de la sclérose descendante. C'est la lésion des fibres nerveuses du faisceau pyramidal qui, se propageant le long de ces conducteurs, atteint et envahit les cellules motrices de la moelle. Il ne saurait être question, en effet, d'une propagation inflammatoire des lésions du faisceau pyramidal à la substance grise, par l'intermédiaire de la névroglie, car la sclérose descendante est, dans ces cas, toujours limitée et séparée de la substance grise par une bandelette de substance blanche intacte. Ainsi la lésion de la corne antérieure se trouve subordonnée à la sclérose secondaire comme l'atrophie musculaire est subordonnée à la contracture. Une interprétation tout à fait semblable a d'ailleurs été appliquée à la sclérose latérale amyotrophique. La seule différence entre ces deux états morbides, c'est que, dans la sclérose latérale amyotrophique, l'altération secondaire des cellules motrices est la règle, tandis que dans la sclérose descendante elle n'est qu'une exception. Mais, dans les deux cas, la succession des phénomènes est identique : il y a une première période de sclérose latérale avec une irritation dynamique des cellules motrices qui, suivant l'opinion généralement adoptée, au moins en France, est la condition pathogénique de la contracture; puis, dans une seconde période, l'irritation de ces cellules atteint un degré de plus et l'atrophie musculaire survient, parce que les cellules motrices sont détruites par ce processus irritatif.

Ainsi formulée, cette théorie ne peut évidemment s'appliquer qu'aux faits dans lesquels l'atrophie des cellules motrices a été notée. Mais il suffit de lui faire subir une légère modification pour l'adapter à la généralité des cas. On peut en effet la compléter en admettant que l'irritation cellulaire est capable d'entraîner l'atrophie des muscles, à la période où elle est encore à l'état de trouble purement dynamique, c'est-à-dire alors qu'elle ne se traduit par aucune lésion histologique, appréciable à nos moyens actuels d'investigation. En d'autres termes, l'amyotrophie des hémiplégiques a pour cause géné-

rale un trouble survenu dans les fonctions trophiques des cellules motrices de la moelle; tantôt ce trouble se révèle à l'examen histologique par une lésion reconnaissable, tantôt il demeure à l'état d'altération fonctionnelle ou dynamique, suivant l'expression consacrée, c'est-à-dire qu'il reste invisible par les procédés dont nous disposons.

Cette hypothèse que nous invoquons, la possibilité de troubles trophiques à la suite d'une modification purement dynamique des cellules nerveuses, pouvait paraître, à une certaine époque, fort aventurée. Il n'en est plus de même aujourd'hui. L'hystérie nous en a appris long sur ce sujet et l'on connaît, depuis quelques années, l'atrophie musculaire que peut produire cette névrose en l'absence de toute lésion.

Enfin la théorie que nous défendons, et qui a été soutenue par M. Charcot, a encore cet avantage d'être en parfait accord avec l'interprétation qui paraît le mieux convenir à un autre groupe d'amyotrophies liées à un état paralytique et spasmodique : les amyotrophies d'origine articulaire. Suivant la théorie proposée par Vulpian, adoptée et développée par M. Charcot, les nerfs centripètes, émanant de la région où siège l'arthropathie, transmettent aux centres spinaux une irritation qui a pour premier effet de déterminer une excitabilité exagérée dans les cellules motrices du segment médullaire correspondant. A ce premier stade succède une phase d'épuisement qui a pour conséquence l'atrophie des muscles dont le centre trophique répond à ces cellules spinales. Il peut arriver d'ailleurs que l'épuisement, et par suite l'amyotrophie, surviennent d'une façon très précoce; parfois encore l'épuisement domine dans certaines cellules, alors que d'autres sont encore à la phase d'excitation, ce qui donne lieu à un mélange de phénomènes spasmodiques et atrophiques dans le même membre. Le trouble survenu dans les fonctions des grandes cellules médullaires peut ne se traduire par aucune modification histologique et rester à l'état de simple perversion dynamique, ou bien au contraire il se révèle par une lésion matérielle, ainsi que l'a constaté M. Klippel[1]. Cette théorie, qui a été confirmée dans ses points essentiels par les recherches

1. *Bull. de la Société anatomique*, nov. 1887, p. 20, et janv. 1888, p. 37.

expérimentales de MM. Raymond, Duplay et Cazin, est celle qui s'applique le mieux à ce groupe très homogène des amyotrophies d'origine articulaire. Or, cette théorie est exactement celle que nous venons de développer pour l'amyotrophie des hémiplégiques. Dans cette dernière, c'est la lésion cérébrale qui joue le rôle de l'arthropathie, ce sont les fibres du faisceau pyramidal qui jouent le rôle des nerfs sensitifs articulaires et qui transmettent l'irritation aux cellules des cornes antérieures[1]. Mais le trouble des fonctions trophiques se produit dans les deux cas d'une manière identique.

La comparaison pourrait encore s'établir entre cette théorie et celle qui a été appliquée aux atrophies musculaires des ataxiques[2] : en pareil cas, ce sont les racines et les cordons postérieurs malades qui sont le point de départ de l'irritation transmise aux centres moteurs. C'est encore un retentissement analogue d'une lésion périphérique sur la moelle qui peut servir à expliquer les altérations des cellules motrices qu'on a décrites chez les amputés[3].

En résumé, d'après la théorie que nous adoptons, l'amyotrophie des hémiplégiques a des rapports étroits avec la lésion du faisceau pyramidal et la contracture[4]. Dans la majorité des cas d'hémiplégie, le retentissement de la lésion cérébrale se traduit seulement, dans les cellules motrices de la moelle, par une irritation dynamique qui produit la simple contracture.

1. Nous mentionnerons l'opinion de Borgherini qui, tout en acceptant la modification dynamique des cellules spinales, émet l'hypothèse de conducteurs spéciaux, reliant les centres cérébraux à ces cellules, sans passer par le faisceau pyramidal. Cet auteur cherche à expliquer par la lésion de ces conducteurs les cas d'atrophie précoce, observée principalement à la suite de lésions corticales.

2. Condoléon, *Contrib. à l'étude pathogénique de l'amyotrophie tabétique*, Thèse de Paris, 1887.

3. Les atrophies musculaires des intoxications paraissent devoir être expliquées, même dans le cas de névrites périphériques, par une altération matérielle ou un trouble dynamique des cellules des cornes antérieures. Cette idée a été récemment développée par M. Brissaud (*Arch. de neurologie*, 1891, vol. XXI, p. 161). On pourrait citer à l'appui de cette opinion les expériences que vient de publier M. G.-H. Roger sur la production de lésions des cornes antérieures et d'amyotrophies au moyen des produits toxiques du streptocoque (*Acad. des sciences*, 26 oct. 1891).

4. L'atrophie peut survenir avant même la contracture, mais en pareil cas la contracture existe pour ainsi dire en puissance. En effet, alors même que la sclérose descendante ne s'est pas encore développée et qu'elle fait défaut à l'autopsie, le faisceau pyramidal n'en est pas moins lésé et dégénéré : c'est ainsi que Rott et Mouratoff y ont rencontré des corps granuleux.

Mais dans quelques cas l'épuisement des cellules motrices succède à l'excitation, et c'est alors que survient l'atrophie musculaire. Cet état présente lui-même plusieurs degrés. En premier lieu la modification des cellules épuisées détermine, tout en restant dynamique, une atrophie musculaire en général modérée, sans que les nerfs moteurs dégénèrent : ce sont les cas d'intégrité parfaite des cornes antérieures et des nerfs intra-musculaires. A un degré un peu plus élevé, qui répond aux faits classés parmi les névrites périphériques, l'abolition du pouvoir trophique des cellules retentit non seulement sur les muscles, mais encore sur les nerfs moteurs : ceux-ci dégénèrent d'abord par leur partie la plus éloignée du centre, suivant un processus ébauché déjà dans les expériences de dégénération wallérienne (Ranvier) et que les causes pathologiques, agissant avec une bien plus grande lenteur, semblent réaliser d'une façon beaucoup plus typique. Enfin, au dernier terme de la série, la modification des cellules spinales est plus profonde et ces éléments s'atrophient; mais là encore on observe tous les intermédiaires, depuis la lésion légère, disséminée, difficile à déceler, comme notre premier cas en offre un exemple, jusqu'à la lésion étendue, qui s'impose avec évidence, comme dans notre seconde observation.

Cette théorie explique donc les différentes catégories de faits que l'anatomie pathologique nous a conduits à distinguer. Par le lien pathogénique qu'elle établit entre la contracture et l'amyotrophie, elle rend très bien compte du rapport que la clinique constate entre ces deux phénomènes, puisque l'atrophie siège exclusivement dans les membres où se développe la contracture et qu'elle frappe surtout le membre supérieur où d'habitude les symptômes spasmodiques sont également prédominants. Enfin, par sa similitude avec la théorie des altérations musculaires dans les affections spinales, notamment la sclérose latérale amyotrophique, aussi bien qu'avec la théorie des amyotrophies d'origine articulaire, elle acquiert un caractère de généralité qui n'est jamais un avantage négligeable sur le terrain de la pathogénie.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Experimentelle Untersuchungen über Immunität. Uber Abrin (*Recherches expérimentales sur l'immunité; l'abrine*), par **P. Ehrlich** (*Deutsche med. Wochenschrift*, 1891, n° 14).

On sait que l'action irritante exercée par l'infusion de la graine de jéquirity (*abrus precatorius*) n'est pas due, comme le pensait Sattler, aux « bacilles du jéquirity » mais à un principe actif, albuminoïde, contenu dans la graine. L'abrine, d'après les recherches de Kobert et de Hellin, est une albumine éminemment toxique, présentant dans ses effets la plus grande analogie avec la ricine, à ce point qu'on a été enclin à regarder ces deux substances comme à peu près identiques.

Les recherches d'Ehrlich le conduisent au contraire à nettement distinguer ces deux substances. Injectée sous la peau, l'abrine (de Merck) est moitié moins toxique que la ricine. Ingérée par l'estomac, la toxicité de l'abrine est encore plus faible. En injection sous-cutanée chez la souris, l'abrine ne détermine qu'exceptionnellement la nécrose, si fréquente à la suite des injections de ricine, mais elle provoque une véritable épilation de la peau, au niveau de l'injection.

En revanche, l'action exercée par l'abrine sur la conjonctive est beaucoup plus énergique que celle de la ricine.

Ehrlich a réussi à immuniser les animaux contre l'action de l'abrine, par un procédé analogue à celui qu'il a employé pour obtenir l'immunité à l'égard de la ricine [1]. Les animaux ainsi rendus réfractaires présentent une immunité générale et locale. Ils supportent, sans périr, en injections sous-cutanées, ou par ingestion stomacale, des doses quatre cents fois plus fortes que la dose mortelle pour un animal non préparé. L'immunité absolue de la conjonctive peut déjà être obtenue au bout de quelques semaines d'alimentation systématique avec l'abrine, si bien que l'on peut impunément enduire la conjonctive d'une solution à 10 p. 100 d'abrine. « Tous ces faits, dit l'auteur, tiennent à ce qu'il se développe dans le sang une substance — l'anti-abrine — qui paralyse complètement l'effet de l'abrine, probablement en détruisant ce corps. »

L'immunité contre la ricine et celle contre l'abrine ne sont pas réciproques : des animaux rendus réfractaires à la ricine sont aussi réceptifs pour l'abrine que des animaux normaux; de même pour les animaux immunisés contre l'abrine. Un lapin avait été amené, par des instillations progressives sur la conjonctive, à supporter sans inconvé-

1. Voir ces *Archives*, numéro de septembre 1891, p. 696.

nient la ricine pure, solide, appliquée sur la muqueuse. Soumis ensuite à l'instillation d'une solution d'abrine à 1 : 10000, il se développa chez lui une conjonctivite intense. STRAUS.

Ricerche anatomo-patologiche su gli animali privati del pancreas, par **G. Boccardi** (*Resoconto dell'Accademia medico-chirurgica di Napoli*, t. 44, 1891).

Ce travail, fait sous la direction du professeur Armanni, est une étude des lésions anatomiques que l'on rencontre chez les chiens ayant subi l'extirpation du pancréas. L'auteur a pratiqué l'autopsie et l'examen microscopique des organes de plus de trente chiens morts ou sacrifiés plus ou moins longtemps après l'ablation de cet organe. Il est impossible de résumer ici les constatations histologiques, très soignées et très consciencieuses, que renferme ce mémoire; il faut nous contenter d'en signaler les conclusions essentielles. Un des points auxquels s'est appliqué l'auteur a été de rechercher si, dans les différents organes glandulaires du tube digestif et de ses annexes, on voit se développer, à la suite de l'extirpation du pancréas, un travail d'hypertrophie compensatrice vicariante. Ni pour les glandes salivaires, ni pour les glandes buccales et œsophagiennes, rien de semblable n'a pu être constaté par lui. Les glandes gastriques ont paru plutôt atrophiées qu'hypertrophiées; il en est de même de la glande de Brunner. Dans quelques cas seulement, il existait de l'ectasie et une hypertrophie manifeste de l'épithélium des glandes de Lieberkühn. Aucune modification appréciable de la glande thyroïde et des capsules surrénales.

Le foie a présenté, dans la plupart des cas, des lésions très nettes consistant surtout dans les cas où l'extirpation remontait à plusieurs mois, dans l'atrophie des cellules hépatiques; dans les cas plus récents, dans l'infiltration graisseuse et la vacuolisation du protoplasma de ces cellules. L'auteur n'a pu constater chez les animaux privés de pancréas l'absence de glycogène dans le foie, signalée par v. Mering.

Les lésions du rein ont été l'objet d'une étude particulièrement soignée. Entre autres faits intéressants, l'auteur a pu constater, exceptionnellement, il est vrai, sur les reins des chiens privés de pancréas, l'existence, dans la substance intermédiaire du rein, de la lésion d'Armanni si caractéristique, comme l'on sait, dans le diabète de l'homme. Pisenti avait déjà fait la même constatation sur des chiens rendus diabétiques par l'ablation du pancréas. Toutefois, Boccardi n'a jamais trouvé l'infiltration glycogène des cellules épithéliales qui avaient subi la transformation hyaline d'Armanni. Quelques recherches sur les lésions du système nerveux, en particulier de la moelle terminent, cet important travail, dont la lecture est indispensable pour quiconque s'intéresse à la question du diabète expérimental. STRAUS.

Report on cholera in Europa and India, par **E. O. Shakespeare;** in-4 de 945 pages, avec nombreuses planches, photographies, cartes et tableaux statistiques. Washington, 1890.

Le docteur Shakespeare fut chargé, en 1885, par le gouvernement des États-Unis, « de se rendre en Espagne et dans d'autres pays où règne le choléra, pour y étudier les causes, la propagation, la prévention et le traitement de cette maladie ». L'auteur séjourna successivement à Palerme où sévissait précisément l'épidémie, à Naples, à Toulon, à Marseille, en Espagne; il termina sa mission par un séjour de quelques mois dans l'Inde, à Calcutta notamment, pour étudier la maladie dans son foyer originel. Quatre ans après son retour en Amérique, il put enfin mettre au jour le résultat de ses investigations sous la forme du puissant volume in-4 que nous avons sous les yeux.

Un ouvrage d'une telle dimension et d'une telle importance défie une analyse même sommaire. Tout ce qui touche à l'histoire du choléra, depuis la célèbre épidémie d'Égypte de 1883 et la découverte du bacille du choléra par Koch, s'y trouve relaté, avec une richesse et une sûreté de documents qu'on ne saurait vraiment trop louer. Dans chacune des principales localités éprouvées par le choléra en 1884, 1885 et les années suivantes, en Italie, en France, en Espagne, l'auteur a ouvert une enquête personnelle aussi approfondie que possible sur la marche de la maladie, son mode de propagation, les conditions hygiéniques qui en favorisaient le développement, etc. La question des eaux d'alimentation, des puits, des égouts, des fosses d'aisances dans ses rapports avec la dissémination de la maladie a été l'objet d'une attention toute spéciale. L'épidémie cholérique d'Espagne peut être, entre autres, citée comme un modèle du genre. L'auteur a adressé un questionnaire aussi sobre que complet aux 2500 médecins pratiquant dans les localités espagnoles visitées par le fléau; la plupart de ces médecins répondirent à son appel et le résumé de cette laborieuse enquête gagne encore en intérêt, parce qu'on peut le rapprocher des résultats d'une enquête analogue entreprise depuis officiellement par le gouvernement espagnol. Aux notions qu'il a pu puiser lui-même et par ses propres yeux, l'auteur ne néglige jamais de joindre les renseignements que lui ont fournis les médecins, les officiers sanitaires et les autorités locales. La topographie et la démographie des Indes anglaises, dans leurs rapports avec le choléra, sont l'objet d'une étude faite sur place, par un observateur perspicace et qui ne néglige rien.

Tout aussi complète est la partie proprement bactériologique du livre, consacrée à l'histoire du bacille-virgule et aux recherches, si nombreuses déjà, qui s'y rapportent. Aucun travail de quelque importance n'a échappé à l'auteur et les principaux documents se trouvent reproduits intégralement. Les vaccinations anti-cholériques de Ferran

sont l'objet d'une étude spéciale, l'une des plus originales et des plus instructives de ce livre.

Une semblable publication, imposante par la somme d'efforts et de travail qu'elle représente, fait le plus grand honneur au savant courageux qui a su la mener à bonne fin; elle honore aussi le gouvernement éclairé qui noblement suscite et encourage de pareilles entreprises.

STRAUS.

Sur l'action antituberculeuse de l'iodoforme et sur les formes de la tuberculose provoquées par l'inoculation des bacilles expérimentalement atténués, par **Troje** et **Tangl.** (*Arbeiten aus dem pathologisch-anatomischen Institut in Tübingen*, B. 1.)

Cet important travail a été provoqué par les excellents résultats que l'iodoforme donne dans l'intervention chirurgicale au courant du traitement de la tuberculose. Tandis que les chirurgiens sont à peu près unanimes à se louer des services que leur rend l'iodoforme dans les cas des abcès froids et dans d'autres manifestations de la tuberculose locale, les expérimentateurs sont loin d'être arrivés à une explication satisfaisante de cette utilité de l'iodoforme. Certains auteurs nient tout pouvoir antiseptique de cette substance; d'autres la croient, au contraire, un antiseptique puissant; il existe des voix pour expliquer l'action curative de l'iodoforme par son influence sur les tissus malades et non pas sur les microbes.

MM. Troje et Tangl se sont posé les trois questions suivantes :

I. Si l'iodoforme en dehors du corps animal peut tuer ou atténuer le bacille tuberculeux?

II. Si l'iodoforme inoculé à l'animal simultanément avec les bacilles tuberculeux peut ralentir ou prévenir le développement de la tuberculose locale et générale?

III. Si pour les abcès tuberculeux provoqués chez les animaux, on peut obtenir la même action curative qu'on constate pour les abcès froids chez l'homme?

Disons tout de suite que les auteurs n'ont pas résolu la troisième question, car ils n'ont pas réussi à provoquer chez les animaux les abcès froids sans généralisation rapide de la maladie. Quant à la seconde question, ils confirment les données de Baumgarten, qui avait constaté que l'addition de l'iodoforme au bacille tuberculeux qu'on inocule aux animaux n'entrave aucunement la marche progressive de la maladie.

A la première question, les auteurs donnent la réponse qui confirme les recherches de Tilanus et Wagner, qui avaient déjà vu que l'iodoforme tuait le bacille tuberculeux, mais ne s'assurèrent de la mort du bacille que par les essais infructueux de culture. Nos auteurs employèrent pour ce but surtout l'inoculation aux animaux. Ils ont constaté

ainsi ce fait intéressant que l'iodoforme peut modifier la virulence du bacille qui provoque alors une maladie expérimentale très différente de la tuberculose inoculée classique. Voici, du reste, les résultats donnés par les auteurs :

L'iodoforme est un réel antiseptique pour le bacille tuberculeux... Dissous dans l'huile d'olive, il tue le bacille en trois jours, suspendu dans la glycérine en quatorze jours, mêlé aux bacilles à l'état sec en trois semaines seulement; agissant par des vapeurs (à distance) en cinquante jours Les bacilles tuberculeux se laissent facilement atténuer par l'iodoforme. Avec ces bacilles atténués, les auteurs ont pu reproduire chez les lapins une tuberculose qui présente, à s'y méprendre, la forme caractéristique macroscopique et microscopique de la pommelière bovine. Ils ont encore obtenu chez le lapin, par l'inoculation des bacilles atténués, une maladie qui, par son évolution chronique (trois quarts d'année), par sa localisation exclusive aux poumons, à l'intestin, aux ganglions lymphatiques, par la formation des grandes cavernes isolées dans les poumons, correspond, d'une manière qui n'était pas jusqu'ici réalisée, à la phtisie pulmonaire de l'homme. N. Gamaleïa.

Sur l'action de la lumière sur les bactéries, par **Th. K. Geisler.** (*Vratch*, 1891, n° 36.)

L'auteur a étudié d'une manière très complète l'action de la lumière sur le développement du bacille typhique sur la gélatine. Il arrive aux résultats suivants :

1° La lumière solaire empêche plus énergiquement que la lumière électrique la croissance du bacille typhique ;

2° Non seulement les rayons lumineux et chimiques de la lumière solaire et électrique retardent le développement du bacille typhique, mais aussi ses rayons caloriques ;

3° Cette influence retardatrice est exercée par tous les rayons des spectres solaire et électrique, sauf les rayons rouges ; et cette influence croît inversement à la longueur d'onde ;

4° L'influence nuisible de la lumière s'exerce non seulement directement sur le microbe, mais aussi indirectement, par les modifications qu'elle provoque dans le milieu nutritif. N. Gamaleïa.

Sur l'époque de l'apparition et sur la propagation des microbes dans le canal digestif des animaux, par **D.-D. Popoff.** (*Vratch*, 1891, n°s 39, 40 et 41.)

L'auteur expérimentait avec toutes les précautions de la technique bactériologique moderne sur les veaux, les chiens et les chats. Il a

trouvé que le meconium des animaux qui viennent de naître ne renferme jamais des bactéries. Celles-ci y apparaissent quelques minutes après la naissance plus vite et plus nombreuses chez les nouveau-nés qu'on laisse téter que chez ceux qu'on laisse jeûner. Dans ce dernier cas, deux heures après la naissance, les microbes peuvent encore être absents de l'intestin. La pénétration des microbes se fait de haut en bas par l'œsophage, et non pas par l'orifice anal, comme le croyait Escherich.

N. GAMALEÏA.

Des doctrines relatives au tétanos. Historique et critique, par MM. **Schnell** et **Bossano.**

Ce travail comprend l'étude des nombreuses théories relatives à la nature du tétanos, la critique raisonnée des idées anciennes, l'exposé net et précis des recherches les plus récentes. — Schnell et Bossano n'ont pas voulu simplement faire œuvre de compilateurs : et, persuadés de la nécessité des connaissances pathogéniques en médecine, ils ont accompli avec autant de conscience que de savoir la tâche qu'ils s'étaient imposée.

Les auteurs distinguen dans l'histoire du tétanos deux périodes : l'une ancienne, qu'ils abandonnent au passé; l'autre moderne qui, limitée tout d'abord aux connaissances cliniques et anatomo-pathologiques, admet tour à tour la théorie musculaire et nerveuse; qui plus tard éclaircie par la découverte de Nicolaïer, voit se confirmer d'une façon indiscutable la genèse infectieuse du tétanos.

Chacune de ces théories est passée en revue, argumentée sévèrement; et s'ils retiennent, par exemple, à titre de raison prédisposante, l'influence du froid, s'ils reconnaissent l'importance de l'exagération du pouvoir excito-moteur de la moelle, ils démontrent clairement la nécessité de l'absorption d'un poison doué de propriétés tétanisantes.

C'est ainsi qu'ils arrivent à l'étude de la théorie infectieuse mise en relief dans une série de chapitres pleins d'intérêt. Cette étude témoigne, par un groupement considérable de preuves, tant cliniques qu'expérimentales, de l'importance des travaux bactériologiques; confirme d'une façon éclatante les idées déjà anciennes comme ébauchées dans les travaux d'Aretée et d'Ambroise Paré, coordonnées plus tard par Simpson, B. Travers fils et leurs successeurs.

Schnell et Bossano passent alors en revue les faits se rapportant à la genèse, à la séméiologie, à l'évolution du tétanos : puis recueillant toutes les observations d'endémies et d'épidémies, ils décrivent les divers modes de contagion. Ils indiquent ensuite les sources si multiples du virus, l'importance du terrain, la morphologie et les différents procédés de culture du bacille de Nicolaïer, et traitent de la résistance du poison tétanique. Sans entrer, à ce sujet, dans les dé-

tails, nous devons citer les expériences personnelles de Bossano sur les atténuations du virus. L'on sait d'autre part que, le premier, par des analyses de terres de différents pays, il y a pu démontrer que la fréquence du tétanos dans les pays chauds tenait, non aux conditions météorologiques, mais au défaut de précautions hygiéniques des indigènes.

Deux autres chapitres sont consacrés à l'étude des associations bactériennes, principalement des rapports intimes du bacille tétanique et du vibrion septique, communs par leur origine, et à l'identification des diverses variétés de tétanos.

Restait en dernier lieu la question de provenance du virus. Le tétanos est-il d'origine équine, comme le soutient le professeur Verneuil; reconnaît-il au contraire une origine tellurique? Schnell et Bossano dans un examen approfondi des preuves invoquées de part et d'autre admettent comme seule vraie la seconde hypothèse, considérant avec la majorité des auteurs que le cheval « plus souvent tétanifère que tétanique est toujours un agent de contagion médiat ». Forts de cette idée, ils étudient les rapports du paludisme et du tétanos, décrivent le rôle de l'atmosphère, des eaux courantes et stagnantes, et précisent, dans des conclusions très nettes, l'ensemble de mesures prophylactiques, qui découle logiquement de la nature infectieuse du tétanos.

SANCHEZ TOLEDO.

Cas de tétanos traumatique guéri par l'antitoxine du tétanos préparée par le professeur **Tizzoni et Mlle Cattani,** par le Dr **Rodolfo Schwarz.** (*Riforma medica*, 15 octobre 1891.)

Dans une série de notes parues dans la *Riforma medica*, le professeur Tizzoni et Mlle Cattani ont publié leurs recherches sur la propriété antitoxique du sérum du sang des animaux rendus réfractaires au tétanos. Après avoir étudié la propriété de la substance à laquelle ce sérum doit sa propriété antitoxique, ces auteurs sont arrivés à l'obtenir à l'état solide, au moyen de la précipitation par l'alcool et la dessiccation dans le vide. Le précipité ainsi obtenu conserve son pouvoir antitoxique, immunisant et curatif.

Il restait à savoir comment se comportait cette antitoxine dans le traitement du tétanos humain. Déjà Kitasato avait employé, sans succès, l'injection du sérum de lapin rendu réfractaire au tétanos, chez un enfant tétanique; plus heureux, le professeur Tizzoni publie aujourd'hui sa seconde observation de guérison du tétanos chez l'homme au moyen de l'antitoxine retirée par lui du sérum des chiens rendus réfractaires au tétanos. La première observation qui n'a pas encore été publiée appartient au Dr Gagliardo (de Molinella), qui guérit un cas de tétanos très grave en injectant 1 gramme d'antitoxine fournie par le professeur Tizzoni.

La seconde observation appartient au D[r] Rodolfo Schwarz, assistant de la clinique chirurgicale de Padoue.

Il s'agit d'un garçon de 15 ans, qui présente les symptômes classiques du tétanos quinze jours après s'être blessé en taillant une noix ramassée par terre. La blessure qui fut suivie d'une hémorrhagie avait été pansée avec une toile d'araignée, et les premiers symptômes de la maladie éclatèrent lorsque la blessure était déjà complètement cicatrisée.

Le traitement par le chloral, les bains chauds et les injections d'acide phénique, selon la méthode du professeur Bacelli, fut essayé sans résultat. Le malade n'allait que plus mal, et ce fut alors, quatorze jours après le début des accidents, qu'on se décida à pratiquer l'injection sous-cutanée de 15 centigrammes d'antitoxine dissoute dans 3 cc. d'eau distillée et stérilisée, et provenant du sérum d'un chien rendu réfractaire au tétanos. L'injection fut suivie d'une vive douleur à l'endroit de l'inoculation, puis le malade dit se sentir mieux, respirer plus librement; cependant les symptômes objectifs persistèrent; on constata des sueurs profuses. La température baissa de 37°,6 à 37°. Le lendemain, il reçut le matin une nouvelle injection de 15 centigrammes d'antitoxine. La cicatrice fut incisée et lavée au sublimé à 3 p. 1000 et au nitrate d'argent à 4 p. 100. Le soir on lui injecte de nouveau 20 centigrammes d'antitoxine. La nuit est tranquille. Le jour suivant, nouvelle injection de 25 centigrammes d'antitoxine. Le malade se sent notablement amélioré : les attaques convulsives disparaissent, le sommeil revient, les symptômes s'amendent peu à peu, et il quitte l'hôpital complètement guéri, après avoir reçu 1gr,05 d'antitoxine en cinq injections.

Faut-il conclure de cette intéressante observation que le traitement spécifique du tétanos est trouvé? Nous ne l'osons pas. Le tétanos est une maladie qui guérit quelquefois, même sans traitement, et ce n'est que lorsque les observations de guérison se seront multipliées qu'on pourra se prononcer. En attendant, il est logique de s'engager dans la voie ouverte par Kitasato et poursuivie avec succès par les savants italiens; — peut-être nous conduira-t-elle sûrement à la guérison de cette terrible maladie. SANCHEZ-TOLEDO.

Contribution à l'alcalimétrie du sang, par **Hugo Winternitz.** (*Zeitschrift f. physiol. Chemie*, Bd XV, Heft VI, 1891.)

Dans les essais alcalimétriques, Winternitz s'est servi de la méthode de V. Jaksch, plus ou moins modifiée par lui.

Il prend le sang directement à la carotide du lapin, le recueille dans un tube gradué par dixièmes, du contenu d'un gramme. Ce sang est mélangé par dixièmes aux solutions normales.

Winternitz a aussi plusieurs fois recueilli une plus grande quantité de sang dans une éprouvette et estimé l'alcalescence par titrage direct au moyen de la solution tartrique au 10[e].

Les résultats des deux méthodes furent assez concordants et donneraient tout au plus des écarts, difficiles à éviter dans ces méthodes, de 10 à 15 miligrammes par 100 cc. de sang.

L'auteur préfère la solution d'acide tartrique, non dans l'eau, mais dans une solution de sulfate de soude à 10 p. 100, prétendant ainsi empêcher la dissolution globulaire et éviter les mélanges compliqués des méthodes de V. Jaksch et Landois.

Il met alors 0,1, 0,2, 0,3 etc. grammes de solution normale dans les verres de montre servant au titrage. Il emploie le papier de tournesol Vogel. La moyenne de l'alcalinité du sang de lapin pour 100 cc. = 0gr,165.

L'auteur conclut encore de ses expériences :

1° Que la diminution de l'alcalinité du sang se fait en deux étapes : *a*, quand il sort des vaisseaux, avant la coagulation ; *b*, après la coagulation. Dans la suite le degré d'alcalescence ne baisse plus.

2° L'alcalinité ne diminue plus quand le sang est neutralisé par une quantité appropriée d'acide.

3° L'addition d'un sel neutre n'empêche pas la diminution d'alcalinité de se produire, mais celle-ci est moindre que pour le sang coagulé.

4° L'alcalinité est probablement dépendante de la quantité d'O (Araki). L'auteur n'a pu démontrer l'influence du manque d'O chez le lapin étranglé, probablement à cause de la rapidité de la mort.

5° L'addition de sulfate sodique au sang ne nuit pas au résultat final de l'épreuve.

De Buck.

Procédé nouveau pour désalbuminer le sang, dans le dosage de son sucre, par **M. Abeles.** (*Zeitschrift f. physiol. Chemie*, Bd XV, Heft VI, 1891.)

Abeles commence par faire la critique des méthodes pour dés albuminer le sang de Schmidt-Mulheim (acétate sodique et perchlorure de fer) et de Cl. Bernard (sulfate sodique ou chlorure sodique et acide acétique). Outre ses propres observations, il cite les résultats défectueux obtenus par Barral, Fr. Schenk, Rohman, Seegen.

Abeles recommande un procédé nouveau. Il repose sur ce fait que les albumines du sang précipitent par une solution alcoolique d'acétate ou de chlorure zincique.

Voici ce procédé dans ses détails :

La solution d'acétate de zinc (composée d'alcool absolu en volume égal au volume de sang à examiner et 5 p. 100 du poids du sang d'acétate de zinc) est introduite dans un vase titré et l'on pèse. On y laisse couler le sang (50 cc.) jusqu'à une marque fixée, et l'on pèse de nou-

veau. Si l'on a dépassé le niveau, on peut après la pesée ajouter autant de solution alcoolique de zinc qu'il y a de sang en plus.

On agite; la coagulation et la fixation des corpuscules sanguins sont complètes, quand le précipité forme une masse d'un noir gris uniforme, sans amas de corpuscules.

On filtre par un filtre plissé, mouillé à l'alcool, on lave à l'alcool 90 à 95° p. 100; on met le résidu sur un morceau de toile, humecté d'alcool, et on exprime fortement. On sépare le mieux possible du papier-filtre le résidu qui y adhère et on l'écrase dans une coupe; puis on en fait une pâte fine au moyen d'alcool et on refiltre. Le papier-filtre lui-même avec le résidu y adhérant est trituré à l'alcool et également refiltré. Toute la masse restante est une seconde fois exprimée et le liquide qui s'en écoule, filtré au besoin, est joint aux autres filtrats.

Ce liquide réuni, en général un peu trouble, renferme du zinc en excès, qu'on précipite au moyen du bicarbonate de soude, en solution au 5e, ajouté jusqu'à réaction alcaline. Le filtrat final, d'un volume maximum de 300 centim. cubes, acidifié par l'acide acétique, est concentré jusqu'à 20, 30 centimètres cubes.

Après évaporation de l'alcool, il se dépose encore souvent des parties insolubles, adhérant au vase ou surnageant en gouttelettes. On déverse dans un cylindre gradué; on ajoute de nouveau 3 à 4 gouttes d'une solution aqueuse concentrée d'acétate ou de chlorure de zinc et on neutralise par $Na_4 CO_3$ jusqu'à réaction alcaline. — On ajoute de l'eau jusqu'au volume primitif et on filtre à travers un filtre sec. Ce filtrat peut servir sur-le-champ au titrage. Il est coloré faiblement en jaune, ne donne pas de précipité avec l'acide chlorhydrique et l'iodure double de potassium et de mercure et ne contient qu'une légère trace de carbonate de zinc, qui se dépose par le repos et qui d'ailleurs ne nuit nullement au titrage, vu qu'il se dissout dans la lessive alcaline.

La méthode est applicable à la recherche et au dosage dans le sang de produits autres que le sucre, comme par exemple l'urée ; mais appliquée au dosage du sucre sanguin, elle a les avantages suivants :

1° La solution alcoolique de zinc empêche toute modification vitale du sang, pouvant influencer sa richesse en sucre.

2° La désalbuminisation se fait à froid et le filtrat, vu son léger volume, ne demande à être soumis, pour concentration, que fort peu de temps à la chaleur.

3° Les liquides à titrer sont à peu près incolores, ne renferment pas d'albumine. C'est donc comme si on avait à titrer une simple solution aqueuse de sucre.

4° L'exactitude de la méthode égale ou surpasse même celle de toutes les autres méthodes, et la réussite est certaine.

De Buck.

Du composé toxique et anthelmintique de l'extrait éthéré de fougère mâle, par M. E. **Poulsson.** (*Archiv. f. exper. Path. und Pharmakol.* Bd XXXIX, Heft I et II.)

L'extrait de fougère mâle est toxique, à preuve un relevé statistique de 13 cas d'intoxication. Un aperçu de tous les travaux chimiques et pharmacologiques sur la matière montre que la véritable composition chimique de l'acide filicique, regardé comme le produit actif, n'est pas encore déterminée et que même sa relation avec l'effet vermifuge de l'extrait reste obscure.

Poulsson a donc repris cette étude chimique et pharmacologique.

Pour lui aussi l'acide filicique est le principe actif, mais il y a lieu de distinguer deux modifications différentes de ce composé : la variété amorphe, active, ou *acide filicique vrai*, et la variété cristalline, inactive, ou *filicine de Trommsdorff*.

L'acide filicique se transforme facilement en variété anhydre.

Roos assigne comme formule à la filicine

$$C_{35}H_{40}O_{12}$$

et à l'acide filicique

$$C_{35}H_{42}O_{13}.$$

L'action toxique de l'acide filicique, chez les grenouilles, est surtout marquée pour le système nerveux central, le cœur et les muscles striés.

Chez le lapin la dose mortelle, en injection intra-veineuse, est de 0,09 à 0,10 p. 1000. Le syndrome toxique se caractérise par une paralysie centrale ascendante, précédée de surexcitabilité réflexe et de convulsions même tétaniques.

Le cœur se paralyse en même temps que le reste du corps; les muscles striés présentent avant la mort des contractions fibrillaires.

La tension sanguine ne subit que quelques modifications secondaires (CO_2, convulsions).

La mort arrive après une heure à une heure et demie.

La dose stomacale mortelle est de 0gr,50 et la mort n'arrive qu'après vingt-quatre à quarante-huit heures. La résorption de l'acide filicique se fait lentement. Les symptômes sont à peu près les mêmes, plus de la gastro-entérite. La présence d'huile favorise la résorption.

Le sang ne montre pas de modifications spectroscopiques.

On constata de la glycosurie et de l'albuminurie.

La *filicine*, à dose de 1gr,2 à 1gr,5 prise à l'intérieur, ne manifesta aucune toxicité, à part une action purgative, probablement par formation d'acide filicique amorphe dans le contenu alcalin du tube intestinal.

Il est probable que l'acide filicique pourra servir à des usages thérapeutiques grâce à sa solubilité dans l'intestin et à son peu de résorption.

L'extrait éthéré de fougère est d'ailleurs d'une composition trop instable et d'une conservation trop difficile. La formation de filicine le rend inactif.

Quant à la dose, Rulle a administré avec avantage et sans inconvénients 0gr,9 à 1gr,2 de son acide filicique impur.

Avec le produit bien pur il faudrait commencer par des doses plus faibles.

Il faut éviter l'emploi simultané des huiles, favorisant la résorption.

De Buck.

De la résorption cutanée, par **Rudolphe Winternitz** (*Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol.*, Bd XVIII, Heft 5 und 6, 1891).

Winternitz a soumis à une nouvelle critique expérimentale les conclusions contradictoires, sur la faculté de résorption de la peau, de Parisot, Röhrig, Fleischer, Braune, Waller, Chrzonsczewski, Lassar, Busch, Ritter, Wolkenstein.

Il expérimenta divers médicaments non volatils chez le lapin et chez l'homme, utilisant tantôt leur solution chloroformique, éthérée, alcoolique; tantôt leur solution aqueuse et huileuse, après application antérieure sur la peau de chloroforme, d'éther et d'alcool.

Pour la *peau de lapin*, il trouva que :

1° La strychnine, insoluble dans l'eau, est rapidement absorbée en solution chloroformique, absorbée aussi en solution éthérée et alcoolique.

2° Après application antérieure de chloroforme, etc., une solution aqueuse de nitrate de strychnine s'absorbe aussi, surtout après application antérieure de CHCl3.

L'alcool favorise le moins la résorption.

La quantité de strychnine absorbée ne put être fixée, mais elle devait certes, vu les phénomènes toxiques, dépasser 0mgr,6 p. 1 000 (Falck).

La peau de lapin montre pour le reste peu ou pas de tendance à la résorption des solutions aqueuses et huileuses.

Pour la *peau de l'homme*, l'auteur trouva :

1° Que la résorption des substances, appliquées comme ci-dessus, ne se fait que très lentement et en petite quantité. Contrairement à ce qui se passe chez le lapin, c'est ici l'éther qui favorise surtout la résorption; l'action avantageuse du chloroforme, quoique probable, d'après les expériences sur le lapin, ne put être démontrée, à cause du danger des applications prolongées. L'action avantageuse de l'alcool est nulle.

2° Que, pour le reste, la peau de l'homme ne montre également que peu de tendance à la résorption de solutions aqueuses et huileuses.

Tout ce qui précède reposerait sur des propriétés cutanées d'ordre purement physique.

A part quelques caractères différentiels des deux épidermes et de

leurs pores, il intervient surtout deux facteurs physiques : le *trempage* et la *capillarité.*

Pour se rendre bien compte de la résorption d'un produit dissous non volatil, il faut déterminer :

1° Si l'épiderme se laisse tremper, gonfler, pénétrer par le liquide ; si la solution ainsi reprise, grâce à la diffusion, pénètre plus loin dans les lymphatiques et le courant sanguin pour être résorbé.

2° Si ces solutions peuvent pénétrer dans les espaces capillaires des culs-de-sac pileux et glandulaires, dont l'épithélium absorbe mieux.

Il faut un trempage, en effet, pour que la peau et même les espaces capillaires puissent se charger de liquide. Or, l'eau peut gonfler la peau, le chloroforme, l'éther, l'alcool pas du tout. D'autre part, les espaces capillaires de la peau se laisseraient pénétrer d'autant mieux par les liquides qu'ils sont plus étroits, s'ils n'étaient chargés d'air, qui ne diffuse pas dans les tissus. Si les pores se remplissent de gaz éthérés, chloroformés, diffusibles, le vide momentané favorise la marche et l'absorption des liquides.

Deux motifs entrent donc en ligne de compte pour provoquer l'action plus ou moins favorable du chloroforme, de l'éther et de l'alcool sur la résorption médicamenteuse cutanée :

a) Le pouvoir de dissoudre plus ou moins facilement les graisses et ainsi favoriser le trempage ;

b) De remplacer l'air des pores par des gaz diffusibles.

Spontanément la peau de lapin, ni celle de l'homme ne montrent que peu de tendance à la résorption des solutions aqueuses, encore moins des solutions huileuses, graisseuses.

Le chloroforme, l'éther et l'alcool n'agissent pas par irritation cutanée pour favoriser la résorption (démonstration).

L'état pathologique cutané peut modifier évidemment les circonstances précitées et favoriser la résorption. DE BUCK.

Transformation de l'urobiline en uroroséine, par le Dr **Joseph Zawadzki** (*Archiv f. exper. Pathol. und Pharmak.* Bd 38, Heft 5 und 6).

En étudiant les selles colorées en vert par HgCl, l'auteur avait soupçonné que l'urobiline se transforme par Hg^2O naissant en biliverdine. L'esssai *in vitro* lui prouva au contraire que par Hg^2O naissant l'urobiline se transforme en *uroroséine*, produit décrit par *Nencki* et *Sieber*.

L'uroroséine serait vis-à-vis de l'urobiline dans le même rapport que la biliverdine vis-à-vis de la bilirubine :

$C_{16}H_{18}N_2O_3$	$C_{16}H_{18}N_2O_4$
Bilirubine.	Biliverdine.
$C_{32}H_{40}N_4O_7$	$C_{32}H_{40}N_4O_8$
Urobiline.	Uroroséine.

L'*uroroséine* existe dans les urines des malades atteints de *diabète, chlorose, ostéomalacie, néphrite, typhus, carcinome*, etc., dans la proportion de 10 p. 100 des cas. Elle existerait même en minime quantité dans les urines normales (*H. Rosin*).

On l'y démontre, selon *Nencki* et *Sieber*, en traitant 50 à 100 grammes d'urine, à froid, pour 5 à 10 grammes d'acide sulfurique ou chlorydrique (25 p. 100). La coloration jaune passe au rouge rose. En agitant avec 3 à 5 grammes d'alcool amylique, doucement sans produire d'écume, toute la matière colorante se trouve enlevée. Si on examine cette solution au spectroscope, on constate une raie obscure entre D et E, plus près cependant de D que de E. La matière colorante se dissout encore dans l'alcool éthylique, peu dans l'éther acétique; mais ne passe pas dans l'éther éthylique, le chloroforme, le benzol et le sulfure de carbone.

Les acides minéraux seuls font apparaître la coloration de l' « uroroséine »; l'acide acétique est sans effet. La décoloration se produit par les alcalis et l'H naissant, mais réapparaît à l'air.

En faisant agir le calomel en solution alcaline sur l'urobiline, Rosin constata, pour le produit provenant de la réaction tous les caractères physiques et chimiques de l'uroroséine.

Dans l'organisme humain l'oxydation de l'urobiline donnerait également naissance à l'uroroséine. L'auteur trouve cette dernière dans l'urine de phtisiques traités par la méthode de Koch et pense qu'elle existe dans l'urine chaque fois que des enzymes amènent l'altération globulaire.

DE BUCK.

Sur les suites de l'occlusion permanente du canal cholédoque, par **Jules Steinhaus** (*Archiv f. exper. Pathol. und Pharmak.* Bd 38, Heft 5 und 6).

Dans ce travail l'auteur s'attache surtout à démontrer les modifications morphologiques intimes se produisant dans la texture hépatique, par suite de l'occlusion permanente du canal cholédoque.

Les expériences furent faites sur le cochon d'Inde, parce que chez cet animal la sécrétion hépatique est beaucoup plus active que chez tous les autres animaux et qu'ainsi chez lui les modifications hépatiques se produisent d'une manière beaucoup plus aiguë. L'animal était sacrifié dans un intervalle variant de six heures à dix jours.

a. *Lésions macroscopiques du foie.* — Plénitude des canalicules et de la vésicule biliaires; coloration brun rouge du parenchyme; augmentation de poids et de volume; présence en maints endroits des coupes de taches jaunes, rondes ou irrégulières, de dimensions variables, atteignant jusqu'à 5 millimètres de diamètre. Autour de la ligature phénomènes inflammatoires et dépôts fibrineux. La bile ren-

ferme beaucoup de mucus, d'épithéléons et de granulations pigmentaires.

b. *Lésions microscopiques.* — Caractéristiques sont les taches jaunes, qui entament une partie de lobule et même jusqu'à plusieurs lobules à la fois. Dans le foyer, les cellules hépatiques présentent des modifications variant de la périphérie vers le centre. Près du tissu sain, les cellules sont peu changées, mais se distinguent des cellules normales en ce que le corps cellulaire se colore plus vivement, que les granulations protoplasmiques sont devenues plus grosses et que la chromatine du noyau se trouve éparpillée d'une manière diffuse. En se rapprochant du centre on trouve des cellules dont le noyau se colore de moins en moins, pour enfin disparaître. Le corps cellulaire n'est plus coloré alors que dans son réseau protoplasmique (*mitome*) et son contour. Quelquefois même, tout à fait au centre, le réseau protoplasmique a disparu et le contour seul persiste, renfermant le paraplasme hyalin (*paramitome*). Ces cellules altérées se gonflent et gênent le courant capillaire.

A côté des grosses taches jaunes, entamant plusieurs lobules, existent de petits foyers microscopiques de 2 à 3 cellules, avec un commencement d'altération. La coloration verte produite par le sublimé dénote la présence de la bile dans les petits foyers comme dans les grands, où cependant la réaction est beaucoup plus intense. Ces foyers ont donc tous les caractères de *foyers nécrotiques.*

Après une obstruction de vingt-quatre heures, on constate dans les cellules épithéliales des canalicules biliaires et dans les cellules parenchymateuses, entourant directement le foyer de nécrose de la caryokinèse des noyaux et des divisions cellulaires, de telle sorte même que les canalicules biliaires peuvent être rétrécis par la prolifération. Les leucocytes s'infiltrent dans les foyers, et des cellules rondes pénètrent même dans les cellules nécrosées (vertus résorbantes ?).

Après trois jours tout le parenchyme hépatique non nécrosé montre la caryokinèse; toutefois cette caryokinèse ne s'achève pas. Les anses chromatiques se dissocient déjà dans le stade de l'étoile mère, en passant par un stade où les corpuscules sont encore disposés en couronne et s'attachent à une extrémité de filets achromatiques, l'autre extrémité se terminant au centre de la cellule. Enfin toute trace de chromatine disparaît; mais le corps cellulaire n'a pas subi de modifications notables.

Modification morphologique des vaisseaux sanguins et des conduits biliaires. — Les conduits biliaires, le canal cholédoque et la vésicule s'élargissent. La prolifération épithéliale, constatée au second jour, diminue ensuite pour ne plus laisser de trace au dixième jour. On constate des modifications inflammatoires autour de la ligature du canal cholédoque.

Les capillaires intralobulaires sont élargis et remplis de sang dans les parties normales, vides dans les parties nécrosées, où l'on peut

constater des infarctus hémorrhagiques. Les vaisseaux avoisinant les foyers sont quelquefois thrombosés.

Tous les vaisseaux et capillaires, compris dans le foyer de nécrose, sont également nécrosés et quelquefois remplis d'un thrombus hyalin. Les conduits biliaires résistent donc mieux que les vaisseaux. Le tissu conjonctif tombant dans le foyer est aussi nécrosé.

En dehors des foyers il n'y a de nécrose ni dans les vaisseaux, ni dans les conduits biliaires, ni dans le tissu conjonctif.

L'auteur ne constata ni reproduction de conduits biliaires, ni caryokinèse dans le tissu conjonctif.

Mode de production des lésions. — Deux influences sont à considérer : *a*) l'influence de la bile, et *b*) l'influence du sang.

L'action de la bile est chimique (acides et pigments). Il s'y joint une action mécanique sur la circulation. Le sang n'arrive plus en quantité suffisante aux cellules pour les nourrir et permettre leur nutrition, d'où altération profonde.

Les diverses cellules ne se nourrissent et ne fonctionnent pas avec une intensité égale, d'où foyers.

La disparition rapide du noyau cellulaire (après six et même quatre heures, selon Ruppert) s'explique par une action dissolvante de la bile sur la chromatine.

La caryokinèse, dans les environs du foyer nécrosé, s'explique par une irritation non destructive de la bile, d'un degré insuffisant pour amener la nécrose (Baumgarten), par l'irritation due à la présence des matières mortes.

Steinhaus ne put constater d'hépatite interstitielle conjonctive; — si elle existe, elle est un phénomène de sepsie, ou bien un phénomène tardif irritatif chez des animaux survivant plus de dix jours.

De Buck.

De l'apparition d'hydrates de carbone dans l'urine des animaux, par **E. Roos.** (*Zeitschr. f. physiol. Chemie*, Bd. XV, Heft VI, 1891.)

Landwehr, Baumann, Wedenski avaient démontré que dans l'urine il existe normalement une certaine quantité d'hydrates de carbone. V. Udranszky avait même signalé, pour doser quantitativement ce sucre, une méthode se basant sur la réaction de coloration par le furfurol de Molisch. Cette quantité a été trouvée être de 0, 075 à 0,35 p. 100 et même de 0,35 à 0,45 p. 100, après l'usage copieux de fruits, d'amylacés. Les proportions varient d'ailleurs d'après la période de la journée. Le sucre est moins abondant dans le jeune âge que dans un âge plus avancé. La proportion de sucre fermentescible serait de 0,094 p. 100, tandis que celle du sucre non fermentescible s'élèverait à 0,136 p. 100 (Luther).

L'auteur de cet article a voulu éprouver si l'urine des animaux renferme également une certaine proportion de sucre. A cet effet il a fait de nombreuses expériences sur des urines de chien, de lapin et de cheval, au moyen de trois réactifs : celui de Molisch au furfurol, celui de Baumann au chlorure de benzoïle et lessive sodique, et celui de Von Jaksch à la phénylhydrazine et acétate sodique.

Roos commence par faire une critique rigoureuse de ces trois méthodes et donne ensuite le protocole de ces expériences dont il tire les conclusions suivantes :

1° L'urine normale de chien, de lapin et de cheval renferme une certaine quantité d'hydrates de carbone, surtout celle du chien. L'urine du cheval en renferme moins et celle du lapin encore moins.

2° Les résultats obtenus au moyen de la méthode au furfurol sont en général confirmés par les résultats obtenus par la méthode au chlorure de benzoïle.

3° L'épreuve à la phénylhydrazine, donnant toujours chez l'homme un résultat positif, donne le même résultat chez le chien. Pour avoir un résultat avec l'urine de lapin et de cheval, il faut précipiter d'abord l'urine par l'acétate de plomb; l'urine du lapin donne alors de magnifiques cristaux.

4° Les urines des trois animaux se montrent légèrement lévogyres.

De Buck.

Klinische und experimentelle Studien (*Études cliniques et expérimentales du laboratoire du professeur* **v. Basch** (de Vienne). 1er volume, Berlin, 1891. Hirschwald.

Ce premier volume est consacré tout entier à l'étude de la dyspnée cardiaque et de l'œdème pulmonaire. Il renferme onze mémoires soit cliniques, rédigés par M. Basch, soit expérimentaux et qui sont signés par ses élèves. Nous allons en donner une analyse générale, sans nous astreindre à rendre compte de chacun en particulier, ce qui entraînerait beaucoup de redites.

On sait, et M. Basch le rappelle tout d'abord, que, selon la doctrine généralement adoptée, la dyspnée cardiaque résulte du ralentissement du cours du sang dans les poumons : les capillaires distendus rétréciraient les alvéoles, ce qui entraînerait l'insuffisance de l'hématose.

L'expérience fondamentale qui a servi de point de départ à M. Basch pour l'étude expérimentale de l'œdème pulmonaire (et par suite de la dyspnée cardiaque) est la suivante :

A un chien curarisé on injecte une certaine dose de sulfate de muscarine (environ un demi-centigramme); on constate que malgré la persistance régulière de la respiration artificielle le thorax a des excursions moins étendues, et que l'obstacle gît dans le poumon. A l'autopsie

on trouve de l'œdème pulmonaire. Sous la direction de M. Basch, M. Grossmann a poursuivi l'étude analytique des phénomènes, et ses nombreuses expériences lui ont permis de conclure que l'œdème est le le résultat d'une stase du sang dans l'oreillette gauche et dans les vaisseaux pulmonaires amenant d'une part une forte diminution de la pression artérielle et d'autre part une forte augmentation de la tension dans le système veineux général. Quant à la cause de cette stase, il faut la chercher dans une contracture du myocarde, *surtout du cœur gauche;* celle-ci est surmontée par l'atropine et par l'excitation des nerfs accélérateurs du cœur.

Dans un second mémoire, M. Grossmann a approfondi l'état que présente le poumon sous l'influence immédiate de la stase et avant le développement de l'œdème, et, pour cela, il a enregistré comparativement la pression carotidienne et la capacité pulmonaire dans diverses conditions expérimentales, par exemple si on comprime l'aorte thoracique ou bien si l'on obture l'oreillette gauche, etc. Pour enregistrer les modifications de la capacité pulmonaire, il s'est servi du moyen suivant : La canule de l'animal curarisé, trachéotomisé et soumis à la respiration artificielle porte un robinet à trois voies. A un certain moment, en tournant ce robinet, on interrompt pendant quelques instants la respiration artificielle et on fait communiquer la trachée avec un tambour de Marey. Puis, peu après ce moment, on pratique la compression de l'aorte ou bien l'obturation de l'oreillette gauche. Or on constate que, sous l'influence de ces nouvelles conditions, l'air contenu dans la voie aérienne se raréfie, ce qui prouve que la capacité est agrandie. Si dans les vaisseaux du poumon détaché du corps de l'animal on pousse une injection de sang défibriné, on obtient le même résultat. Ainsi, il est hors de doute que la réplétion des capillaires alvéolaires, loin de rétrécir l'alvéole, le dilatent, ainsi que l'avait admis, contrairement à Traube, M. Basch se fondant sur le fait qu'un tube élastique gonflé de liquide devient non seulement plus large, mais aussi *plus long*, et qu'en conséquence l'*allongement* des vaisseaux alvéolaires doit augmenter la surface de l'alvéole.

Mais la réplétion des vaisseaux de l'alvéole ne se borne pas à dilater ce dernier : elle diminue aussi son extensibilité : sous son influence les mouvements du thorax sont moins amples, ainsi que le prouve le pneumographe de Marey. Si le thorax est ouvert, on ne peut recourir à ce mode d'investigation, mais on peut constater les variations de volume (inspiratoire et expiratoire) du poumon au moyen de la disposition suivante, après avoir pris soin tout d'abord que la respiration artificielle s'effectue (au moyen d'une machine) avec la plus grande régularité. A la canule est ajouté un petit tube latéral qui permet à une partie de l'air expiré de gonfler un tambour de Marey.

Si au lieu de dilater les vaisseaux du poumon par les moyens mécaniques sus-mentionnés (compression de l'aorte, obturation de

l'oreillette gauche), on emploie la muscarine, on observe bien aussi la diminution du changement de volume inspiratoire et expiratoire du poumon; mais, en même temps que les vaisseaux du poumon se gorgent (premier stade précédant l'œdème) la capacité du poumon *diminue* au lieu d'augmenter comme nous l'avons vu plus haut. L'auteur pense que ce résultat est dû à la contraction des bronchioles, la muscarine produisant un état de contracture des fibres lisses, comme elle amène la contracture du myocarde (voir plus haut). Ce qui vient à l'appui de cette explication, c'est que ce résultat fait défaut si l'on annihile l'action de la muscarine par celle de l'atropine. Quant à la *rigidité* du poumon (cette expression est de M. Basch; elle désigne l'état du poumon sus-mentionné pendant lequel sous l'influence de la congestion les mouvements respiratoires diminuent d'amplitude), elle fait défaut chez l'animal muscariné si on lui pratique une saignée déplétive.

MM. K. Bettelheim et F. Kauders ont pratiqué chez l'animal (chien) une insuffisance et un rétrécissement de la valvule mitrale après ouverture du thorax et introduction d'une canule dans l'orifice mitral au moyen d'une petite plaie faite à l'oreillette gauche. Ils ont mesuré, avant et après, la pression carotidienne et la pression d'une branche de l'artère pulmonaire. Voici les résultats qu'ils ont constatés : si à l'état normal l'on représente par 1 la pression pulmonaire, la pression carotidienne serait en moyenne 8,5. (Il est à noter que ce chiffre est près de trois fois plus fort que celui qui est classique d'après les expériences de Chauveau et Marey.) Si l'on pratique un *rétrécissement* mitral pur, la pression pulmonaire monte, le plus souvent, et si on la représente par 1 la pression artérielle (qui paraît d'ailleurs diminuer toujours d'une manière absolue) devient *en moyenne* 5,3. Si l'on pratique une *insuffisance*, la pression pulmonaire est presque toujours plus forte que dans le cas de simple rétrécissement, la pression aortique baisse davantage et le rapport devient en moyenne 3,3. Si l'on injecte de la strychnine on constate qu'en général la pression augmente dans les artères carotide et pulmonaire, mais davantage dans l'artère carotide. Les auteurs en concluent que la compensation d'une lésion mitrale se fait surtout grâce au ventricule gauche, et non pas grâce au ventricule droit comme on l'admet généralement; ils admettent aussi que dans certains cas la compensation a lieu grâce à un abaissement de la tension.

Passons aux effets produits dans le poumon par l'insuffisance mitrale expérimentale. Sous son influence les vaisseaux sont gorgés, la capacité pulmonaire est *augmentée* parfois, mais non toujours; les changements respiratoires de volume sont diminués; bref, le poumon est plus ou moins en état de rigidité.

Le dernier mémoire expérimental est de M. Kauders. Dans cette série d'expériences les animaux n'étaient pas curarisés et la congestion pulmonaire était obtenue en introduisant par la carotide un ballon remplissant complètement le ventricule gauche. Dans ces conditions, si

l'on enregistre les mouvements respiratoires du thorax et ceux du diaphragme, on constate facilement l'augmentation de volume du poumon ayant les caractères de ceux de l'asthme en ce sens que la capacité thoracique est augmentée et que les mouvements respiratoires diminuent d'amplitude avant la période des grands mouvements dyspnéiques. Les autres mémoires renfermés dans le volume dont nous avons inscrit le titre en commençant cette analyse ont surtout un intérêt clinique. Ce n'est pas ici le lieu de les analyser. R. L.

Leçons cliniques sur les affections ulcéreuses des organes génitaux chez l'homme, professées à l'hôpital du Midi, par **R. du Castel.**

Ces leçons sont consacrées à l'étude du chancre syphilitique, du chancre mou et du chancre mixte, puis aux ulcérations secondaires et tertiaires qui au cours de la syphilis peuvent survenir sur les organes génitaux. Sous le titre d' « affections ulcéreuses bénignes des organes génitaux », M. du Castel étudie ensuite les diverses éruptions herpétiques des organes génitaux de l'homme : l'herpès récidivant de Diday et Doyon, l'herpès névralgique si bien décrit par Mauriac, le zona génital, la balano-posthite ulcéreuse et les diverses variétés de balanites.

Vient ensuite l'exposé des diverses complications de ces lésions, de l'adénopathie syphilitique, de la lymphangite syphilitique, de l'adénie chancreuse et enfin du phagédénisme. Un chapitre spécial est consacré à la description et au diagnostic du cancer des organes génitaux; dans les leçons sur le traitement, nous signalerons la discussion approfondie de la valeur de l'excision du chancre induré sur l'évolution ultérieure de la syphilis. Tel est, en substance, le contenu de ce livre, remarquable non seulement par la netteté et l'élégance de l'exposition, mais aussi par l'abondance et la solidité des documents personnels recueillis par M. du Castel dans son service à l'hôpital du Midi : on voit que notre collègue continue dignement, dans cet hôpital, les traditions d'enseignement clinique et de recherches originales que Ricord, et Mauriac après lui, y ont établies. STRAUS.

Traité de l'hystérie d'après l'enseignement de la Salpêtrière, par le **Dr Gilles de la Tourette** (1er volume : *Hystérie normale ou interparoxystique avec 46 figures dans le texte*. Préface de **M. Charcot**).

M. Gilles de la Tourette, ancien chef de clinique de la Salpêtrière, comble heureusement une lacune en réunissant en un livre didactique les travaux si féconds de M. Charcot et de son école sur l'hystérie. Sans doute tous ceux qui s'intéressent à la neurologie ont suivi pas à pas les recherches qui depuis nombre d'années se poursuivent sans relâche à

la Salpêtrière ; mais il importait de réunir tous ces matériaux épars et de montrer tout d'une pièce l'hystérie telle qu'elle existe aujourd'hui, mieux étudiée, agrandie, terminée sur certains points, à peine ébauchée encore sur d'autres; il fallait faire voir après vingt années de travail, combien grands sont les progrès accomplis. C'est là l'œuvre qu'a entreprise M. Gilles de la Tourette.

L'auteur partant de ce fait que chez l'hystérique il y a des *stigmates permanents* formant un fonds commun sur lequel évoluent les *paroxysmes* divise son sujet en deux parties : l'*hystérie normale* ou *interparoxystique* et l'*hystérie pathologique* ou *paroxystique*.

Le premier volume consacré à l'hystérie interparoxystique commence par des considérations historiques. Puis l'auteur étudie l'étiologie, les agents provocateurs de l'hystérie, les stigmates hystériques permanents, les anesthésies cutanées, celles des muqueuses et des organes des sens, les hyperesthésies hystériques et les zones hystérogènes, les troubles hystériques de l'appareil de la vision, la diathèse de contracture, l'amyosthénie, les tremblements hystériques, l'état mental des hystériques, et enfin la nutrition de l'hystérie normale. Dans ce dernier chapitre trouvent naturellement place les intéressantes recherches que l'auteur a faites en collaboration avec M. Cathelineau.

On sait que, sous l'impulsion partie de la Salpêtrière, l'hystérie fut en France et à l'étranger l'objet de nombreux travaux et que les récentes découvertes donnèrent lieu à de vives discussions, M. Gilles de la Tourette ne pouvait l'oublier dans la rédaction de son livre et il a montré là qu'il était, non seulement un vulgarisateur habile et un écrivain de talent, mais encore un critique judicieux. M. Charcot ne pouvait trouver un meilleur interprète.

JOFFROY.

TABLE PAR NOMS D'AUTEURS DES MATIÈRES

CONTENUES DANS LE TOME III

MÉMOIRES ORIGINAUX

HISTOIRE ET CRITIQUE

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

TABLE ANALYTIQUE DES MATIÈRES

CONTENUES DANS LE TOME III

A

B

C

D

E

F

G

M

O

P

R

S

T

U

V

TABLE DES PLANCHES HORS TEXTE

CONTENUES DANS LE TOME III

Le Gérant : G. MASSON.

Paris. — Typ Chamerot et Renouard, 19, rue des Saints-Pères. — 27976

